

31

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 51/50

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



07/652,978

32

Deutsche Kl.:

12 p, 7/01

30 h, 2/36

10

11

# Offenlegungsschrift 2009 834

21

Aktenzeichen: P 20 09 834.4

22

Anmeldetag: 3. März 1970

43

Offenlegungstag: 17. September 1970

Ausstellungspriorität: —

20

Unionspriorität

32

Datum: 10. März 1969

33

Land: V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen: 805792

Bibliothek  
Bur. Ind. Eigentum

54

Bezeichnung: Neue Verbindungen und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Syntex Corp., Panama

Vertreter:

Schalk, Dr. W.; Wirth, Dipl.-Ing. P.; Dannenberg, Dipl.-Ing. G. E. M.;  
Schmied-Kowarzik, Dr. V.; Weinhold, Dr. P.; Gudel, Dr. D.;  
Patentanwälte, 6000 Frankfurt

72

Als Erfinder benannt: Jones, Gordon H.; Moffat, John G.; Palo Alto, Calif. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —



DR. W. SCHALK · DIPL.-ING. P. WIRTH · DIPL.-ING. G. DANNENBERG  
DR. V. SCHMIED-KOWARZIK · DR. P. WEINHOLD · DR. D. GÜDEL

6 FRANKFURT AM MAIN  
GR. ESCHENHEIMER STRASSE 39

SK/SK  
PA-355

Syntex Corporation  
Apartado Postal 7386  
Panama / Panama

Neue Verbindungen und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Nukleosidphosphonate, -phosphonsäuren und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und die Zwischenprodukte für dieselben. Sie bezieht sich insbesondere auf 5',6'-Dideoxy-ribo-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonate, 5',6'-Dideoxy-arabino-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonate und 5',6'-Dideoxy-xylo-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonate, die entsprechenden 6'-Phosphonsäuren und deren pharmazeutisch annehmbare Salze; die entsprechenden 5',6'-Dideoxy-ribo-hex-5'-enofuranosylnukleosid-6'-phosphonate, 5',6'-Dideoxy-arabino-hex-5'-enofuranosylnukleosid-6'-phosphonate und 5',6'-Dideoxy-xylo-hex-5'-enofuranosylnukleosid-6'-phosphonate; und die 2'-Deoxy-, 3'-Deoxy- und 2',3'-Dideoxyisomeren derselben.

In der vorliegenden Anmeldung umfaßt die Bezeichnung "Nukleosid" 1- $\beta$ -D-Glycosylpyrimidinbasen und 9- $\beta$ -D-Glycosylpurinbasen, in welchen der Glycosylteil die ribo-, xylo- und arabino-Pento- und -Hexofuranoside und die verschiedenen Deoxyanalogen oder Derivate derselben umfaßt.

Vor der vorliegenden Erfindung waren die obigen Verbindungen und Verfahren zu ihrer Herstellung unbekannt. Die US-Patentschrift 3 238 191 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von "5'-Deoxyuridin-5'-methylphosphonsäure" und bezieht sich allgemein auf andere "5'-Deoxy-5'-methylphosphonsäuren". Die in dieser Patentschrift beschriebenen Verfahren haben sich jedoch zur Herstellung der obigen Verbindungen als völlig ungeeignet erwiesen. Die US-Patentschrift 3 238 191 beschreibt kein einziges Verfahren, nach dem die obigen Verbindungen hergestellt werden können. Vor der vorliegenden Erfindung waren die genannten Verbindungen von keinem Fachmann herstellbar.

Die gesättigten Nukleosidphosphonate, -phosphonsäure und deren pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen gemäß der vorliegenden Erfindung die 5',6'-Dideoxy-r-ibo-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonsäuren, d.h.

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen

9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purinbasen

1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen

9-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribo-furanosyl)-purinbasen

1-(3,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribo-furanosyl)-pyrimidinbasen

9-(3,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribo-furanosyl)-purinbasen

1-(2,3,5-Trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribo-furanosyl)-pyrimidin-  
basen und

9-(2,3,5-Trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribo-furanosyl)-purinbasen;

die 5',6'-Dideoxy-arabino-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonsäuren, d.h.:

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-arabino-furanosyl)-pyrimidinbasen

und

9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-arabino-furanosyl)-purinbasen;

die 5',6'-Dideoxy-xylo-hexofuranosyl-nukleosid-6'-phosphonsäuren, d.h.:

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylo-furanosyl)-pyrimidinbasen

9-(5'-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylo-furanosyl)-purinbasen

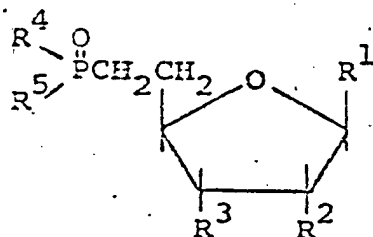
1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylo-furanosyl)-pyrimidinbasen

und

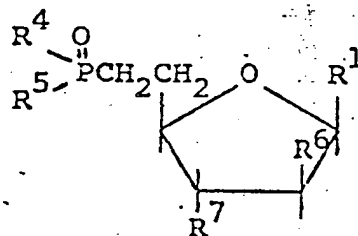
9-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylo-furanosyl)-purinbasen;

deren pharmazeutisch annehmbare Salze; und die entsprechenden 6'-Phosphonate.

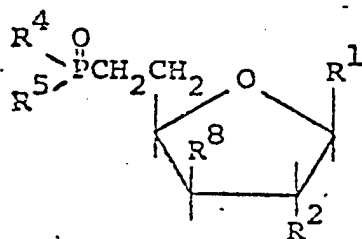
Diese Verbindungen können durch die folgenden allgemeinen Formeln dargestellt werden:



(I)



(II)





(III)

In den obigen Formeln:

steht  $R^1$  für eine Pyrimidin- oder Purinbase und die üblichen hydrolysierbaren Acylderivate derselben;

$R^2$  und  $R^3$  bedeuten jeweils Wasserstoff, Hydroxy oder die üblichen hydrolysierbaren Ester desselben;

$R^2$  und  $R^3$  zusammen sind eine Acetal- oder Ketalgruppe, wie Isopropylidendioxy, p-Anisylidendioxy usw.

$R^4$  und  $R^5$  stehen jeweils für  $-OM$ , wobei M für Wasserstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation,  $-OR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N$  ,  $-N$   oder  $-NR^{11}R^{12}$  steht, wobei  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils für niedrig Alkyl, niedrig Alkenylmethyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen und  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils niedrig Alkyl bedeuten;

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  stehen jeweils für Hydroxy oder übliche hydrolysierbare Ester desselben.

Die erfindungsgemäßen ungesättigten Nukleosidphosphonate umfassen die 5',6'-Dideoxy-ribo-hex-5'-enofuranosylnukleosid-6'-phosphonate, d.h.:

1-[5-Dehydro-5-deoxy-5-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl]-pyrimidinbasen

9-[5-Dehydro-5-deoxy-5-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl]-purinbasen

1-[5-Dehydro-2,5-dideoxy-5-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl]-pyrimidinbasen

9-[5-Dehydro-2,5-dideoxy-5-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl]-purinbasen

1-[5-Dehydro-3,5-dideoxy-5-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl]-pyrimidinbasen

9-[5-Dehydro-3,5-dideoxy-5-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-ribo-furanosyl]-purinbasen

1-[5-Dehydro-2,3,5-trideoxy-5-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl]-pyrimidinbasen und

9-[5-Dehydro-2,3,5-trideoxy-5-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-ribo-furanosyl]-purinbasen;

die 5',6'-Dideoxy-arabino-hex-5'-enofuranosylnukleosid-6'-phosphonate, d.h.

1-[5-Dehydro-5-deoxy-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-arabino-furanosyl]-pyrimidinbasen

9-[5-Dehydro-5-deoxy-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-arabino-furanosyl]-purinbasen und

die 5',6'-Dideoxy-xylo-hex-5'-enofuranosylnukleosid-6'-phosphonate, d.h.

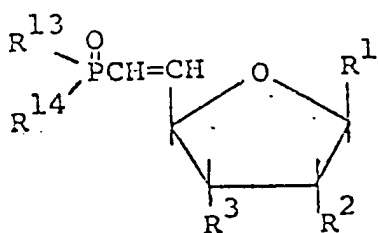
1-[5-Dehydro-5-deoxy-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-xylo-furanosyl]-pyrimidinbasen

9-[5-Dehydro-5-deoxy-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-xylo-furanosyl]-purinbasen

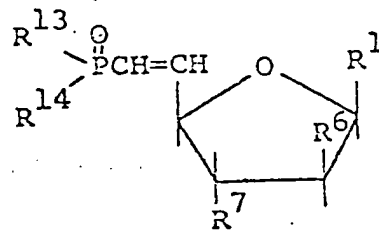
1-[5-Dehydro-2,5-dideoxy-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-xylo-furanosyl]-pyrimidinbasen und

9-[5-Dehydro-2,5-dideoxy-(P,P-disubstituierte)-phosphinylmethylen-β-D-xylo-furanosyl]-purinbasen.

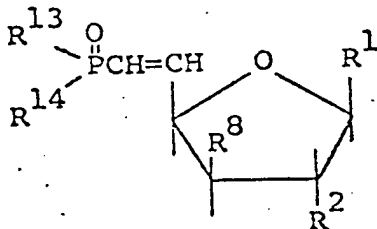
Diese Verbindungen können durch die folgenden allgemeinen Formeln dargestellt werden:



(IV)





(V)



(VI)

In den obigen Formeln haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung und

$R^{13}$  und  $R^{14}$  stehen jeweils für  $-CM$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N$  ,  $-N$   oder  $-NR^{11}R^{12}$ , wobei  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils die obige Bedeutung haben und nur einer der Substituenten  $R^{13}$  und  $R^{14}$  für  $-CM$  stehen kann.

Die hier verwendete Bezeichnung "Pyrimidinbase" bezieht sich auf eine unsubstituierte oder substituierte Pyrimidin- oder 6-Azapyrimidingruppe, in welcher der Punkt der Bindung an die Riboseeinheit durch eine Stellung der Pyrimidingruppe erfolgt. Die hier verwendete Bezeichnung "Purinbasen" bezieht sich auf eine unsubstituierte oder substituierte Purin-, 7-Deazapurin- oder 8-Azapuringruppe, in welcher der Punkt der Bindung an die Riboseeinheit durch die 9-Stellung der Puringruppe erfolgt. Die Bezeichnungen "Pyrimidin- oder Purinbase" umfaßt auch die Stickstoffanalogen, d.h. Mitglieder der 6-Azapyrimidin-, 7-Deazapurin- und 8-Azapurin-Reihe.

Die Bezeichnungen "Pyrimidin- und Purinbasen" umfassen insbesondere die folgenden Basen:

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen von ribo-Furanosiden hergeleitet sind, dann umfassen die Pyrimidin- und Purinbasen: Uracil-1-yl, Cytosin-1-yl, 5-Bromuracil-1-yl, 5-Bromcytosin-1-yl, 5-Chloruracil-1-yl, 5-Chlorcytosin-1-yl, 5-Joduracil-1-yl, 5-Jodcytosin-1-yl, 5-Fluoruracil-1-yl, 5-Fluorcytosin-1-yl, Thymin-1-yl, 5-Methylcytosin-1-yl, 5-Trifluormethyluracil-1-yl, 5-Trifluormethylcytosin-1-yl, 5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl, 5-Methylaminocytosin-1-yl, 5-Hydroxyuracil-1-yl, 6-Azauracil-1-yl, 6-Azacytosin-1-yl, 6-Azathymin-1-yl, Hypoxanthin-9-yl, 7-Deazaadenin-9-yl, 7-Deazaguanin-9-yl, Adenin-9-yl, 6-Dimethylaminopurin-9-yl, 6-Chlorpurin-9-yl, 6-Mercaptopurin-9-yl, 6-Methylmercaptopurin-9-yl, Guanin-9-yl, Xanthin-9-yl, 2,6-Dichlorpurin-9-yl, 2,6-Dimethylaminopurin-9-yl, 2,6-Diaminopurin-9-yl, 8-Azaadenin-9-yl, Thioguanin-9-yl, 2-Fluoradenin-9-yl, 6-Hydroxylaminopurin-9-yl und 8-Azaguanin-9-yl.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen von xylo-Furanosiden hergeleitet sind, umfassen die Pyrimidin- und Purinbasen: Uracil-1-yl, Cytosin-1-yl, 5-Bromuracil-1-yl, 5-Bromcytosin-1-yl, 5-Chloruracil-1-yl, 5-Chlorcytosin-1-yl, 5-Joduracil-1-yl, 5-Jodcytosin-1-yl, 5-Fluoruracil-1-yl, 5-Fluorcytosin-1-yl, Thymin-1-yl, 5-Methylcytosin-1-yl, 5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl, 5-Methylaminocytosin-1-yl, 5-Hydroxyuracil-1-yl, Hypoxanthin-9-yl, Adenin-9-yl, 6-Dimethylaminopurin-9-yl, 6-Chlorpurin-9-yl, 6-Mercaptopurin-9-yl, 6-Methylmercaptopurin-9-yl, Guanin-9-yl, 2,6-Dichlorpurin-9-yl, 2,6-Dimethylaminopurin-9-yl, 2,6-Diaminopurin-9-yl, Thioguanin-9-yl und 6-Hydroxylaminopurin-9-yl.

009838/2245



Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen von arabino-Furanosiden hergeleitet sind, umfassen die Pyrimidin- und Purinbasen: Uracil-1-yl, Cytosin-1-yl, 5-Bromuracil-1-yl, 5-Bromcytosin-1-yl, 5-Chloruracil-1-yl, 5-Chlorcytosin-1-yl, 5-Joduracil-1-yl, 5-Jodcytosin-1-yl, 5-Fluoruracil-1-yl, 5-Fluorcytosin-1-yl, Thymin-1-yl, 5-Methylcytosin-1-yl, 5-Trifluormethyluracil-1-yl, 5-Trifluormethylcytosin-1-yl, 5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl, 5-Methylaminocytosin-1-yl, 5-Hydroxyuracil-1-yl, 6-Azauracil-1-yl, 6-Azacytosin-1-yl, Hypoxanthin-9-yl, Adenin-9-yl, 6-Dimethylaminopurin-9-yl, 6-Chlorpurin-9-yl, 6-Mercaptopurin-9-yl, 6-Methylmercaptapurin-9-yl, Guanin-9-yl, Thioguanin-9-yl und 6-Hydroxylaminopurin-9-yl.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen von 2'-Deoxyribofuranosiden hergeleitet sind, umfassen die Pyrimidin- und Purinbasen: Uracil-1-yl, Cytosin-1-yl, 5-Bromuracil-1-yl, 5-Bromcytosin-1-yl, 5-Chloruracil-1-yl, 5-Chlorcytosin-1-yl, 5-Joduracil-1-yl, 5-Jodcytosin-1-yl, 5-Fluoruracil-1-yl, 5-Fluorcytosin-1-yl, Thymin-1-yl, 5-Trifluormethyluracil-1-yl, 5-Trifluormethylcytosin-1-yl, 5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl, 5-Methylaminocytosin-1-yl, 5-Hydroxyuracil-1-yl, 6-Azauracil-1-yl, 6-Azacytosin-1-yl, 6-Azathymin-1-yl, Hypoxanthin-9-yl, Adenin-9-yl, 6-Dimethylaminopurin-9-yl, 6-Chlorpurin-9-yl, 6-Mercaptopurin-9-yl, 6-Methylmercaptapurin-9-yl, Guanin-9-yl, Xanthin-9-yl, 2,6-Dichlorpurin-9-yl, 2,6-Dimethylaminopurin-9-yl, 2,6-Diaminopurin-9-yl, 8-Azaadenin-9-yl, Thioguanin-9-yl und 6-Hydroxylaminopurin-9-yl.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen von 2'-Deoxyxylofuranosiden hergeleitet sind, umfassen die Pyrimidin- und Purinbasen: Uracil-1-yl, Cytosin-1-yl, 5-Bromuracil-1-yl, 5-Bromcytosin-1-yl, 5-Chloruracil-1-yl, 5-Chlorcytosin-1-yl, 5-Joduracil-1-yl, 5-Jodcytosin-1-yl, Thymin-1-yl, 5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl, 5-Methylaminocytosin-1-yl, 5-Hydroxyuracil-1-yl, Adenin-9-yl und 6-Dimethylaminopurin-9-yl.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen von 3'-Deoxyribofuranosiden hergeleitet sind, umfassen die Pyrimidin- und Purinbasen: Uracil-1-yl, Cytosin-1-yl, 5-Bromuracil-1-yl, 5-Bromcytosin-1-yl, 5-Chloruracil-1-yl, 5-Chlorcytosin-1-yl, 5-Joduracil-1-yl, 5-Jodcytosin-1-yl, 5-Fluoruracil-1-yl, 5-Fluorcytosin-1-yl, Thymin-1-yl, 5-Methylcytosin-1-yl, 5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl, 5-Methylaminocytosin-1-yl, 5-Hydroxyuracil-1-yl, 6-Azauracil-1-yl, Hypoxanthin-9-yl, Adenin-9-yl, 6-Dimethylaminopurin-9-yl, 6-Chlorpurin-9-yl, 6-Mercaptopurin-9-yl, 6-Methylmercaptopurin-9-yl, Guanin-9-yl, Xanthin-9-yl, 2,6-Dichlorpurin-9-yl, 2,6-Dimethylaminopurin-9-yl, 2,6-Diaminopurin-9-yl, 8-Azaguanin-9-yl, und 6-Hydroxylaminopurin-9-yl.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen von 2',3'-Dideoxyribofuranosiden hergeleitet sind, umfassen die Pyrimidin- und Purinbasen: Uracil-1-yl, Cytosin-1-yl, 5-Bromuracil-1-yl, 5-Bromcytosin-1-yl, 5-Chloruracil-1-yl, 5-Chlorcytosin-1-yl, 5-Joduracil-1-yl, 5-Jodcytosin-1-yl, 5-Fluoruracil-1-yl, Thymin-1-yl, 5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl, 5-Methylaminocytosin-1-yl, 5-Hydroxyuracil-1-yl und Adenin-9-yl.

Die hier verwendete Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Kationen" be-  
zieht sich auf die/in der Nukleotid- und Nukleosidtechnik üblicherweise  
verwendeten, pharmazeutisch annehmbaren Salze, wie die Barium-, Calcium-,  
Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Trimethylammonium- und Triäthylammoniumsalze.

Die hier verwendeten Bezeichnungen "hydrolysierbare Ester" und "hydrolysier-  
bare Acylderivate" beziehen sich auf die in der Nukleosid- und Nukleotid-  
technik üblicherweise verwendeten Ester und Acylderivate, vorzugsweise  
auf solche, die von Carbonsäuren mit 1-12 Kohlenstoffatomen hergeleitet  
werden. Typische übliche hydrolysierbare Acylgruppen umfassen somit  
Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl, Isovaleryl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl,  
Nonanoyl, Undecanoyl, Lauroyl, Benzoyl, Phenylacetyl, Phenylpropionyl,  
o-, m-, p-Toluy,  $\beta$ -Cyclopentylpropionyl usw.

Die Bezeichnung "niedrig Alkyl" bezieht sich auf eine gerade oder verzweigt-  
kettige Kohlenwasserstoffgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einschließlich  
Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isobutyl, tertl-Butyl usw. Die Bezeichnung "niedrig  
Alkenylmethyl" bedeutet eine Alkylgruppe mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-  
Doppelbindung in einer anderen als der  $\alpha$ -Stellung, wie Allyl usw. Die Be-  
zeichnung "Aryl" bedeutet eine Kohlenwasserstoffgruppe aus einem oder mehreren  
aromatischen Ringe mit 6-12 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Phenyl, Benzyl,  
o-Tolyl, m-Tolyl, p-Tolyl, 3,5-Xyl, Pentamethylphenyl, Naphthyl usw. Die  
Bezeichnung "substituiertes Aryl" bedeutet eine Arylgruppe mit einem oder  
mehreren Halogen-, Nitro-, Alkoxy- oder Dialkylaminosubstituenten im aroma-  
tischen Ring, wie p-Chlorbenzyl, p-Brombenzyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, p-Nitro-  
phenyl, p-Nitrobenzyl, p-Anisyl, p-Methoxybenzyl, p-Dimethylaminophenyl usw.

Die Bezeichnung "niedrig Alkylen" bedeutet die Gruppe  $-(CH_2)_n-$ , in welcher  $n$  einen Wert von 2 bis 4 hat, wie Äthylen, Trimethylen und Tetramethylen, wobei diese Gruppe weiter durch eine oder mehrere Alkyl- oder Arylgruppen substituiert sein kann, wie in 2,2-Dimethyltrimethylen, 1,2-Diphenyläthylen usw.

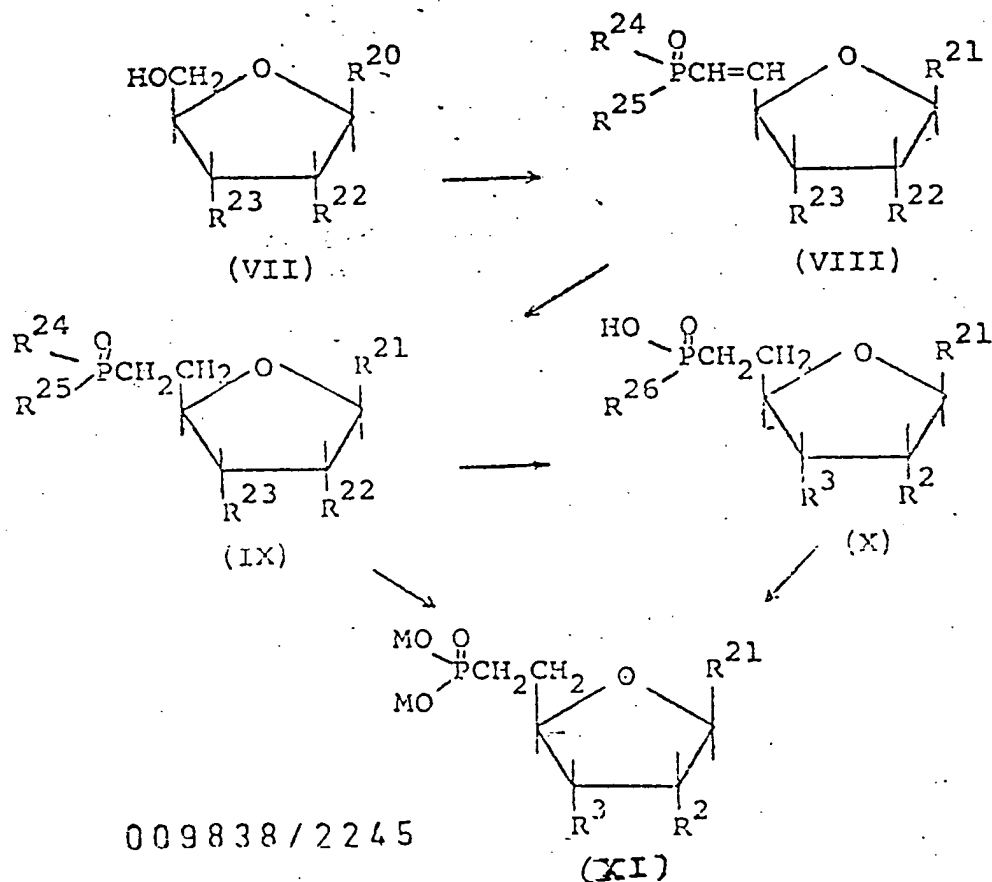
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Analoge der bekannten Nukleosidphosphate, die Regulatoren von Stoffwechselverfahren sind. Die Verbindungen eignen sich zur Regulierung des Stoffwechsels und zur Verursachung von Stoffwechselschwächen in biologischen Systemen. Sie können als Zwischenprodukte zur Herstellung von Phosphonatanalogen der Nukleotid-Koenzyme verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von den bekannten Nukleosid-5'-phosphaten und Derivaten derselben dadurch daß sie eine  $P-CH_2-C$  Gruppe anstelle der natürlichen  $P-O-C$  Gruppe, was zu einer größeren Stoffwechselstabilität derselben führt. Die Nukleosid-6'-phosphonsäuren und Derivate derselben sind gegenüber einer Zellwandphosphatase nicht empfindlich und werden daher während des Eintritts in die Zelle nicht zum Stammnukleosid ("parent nucleoside") aufgespalten. Die Nukleosid-6'-phosphonsäuren und ihre Derivate sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung cyclischer 3',6'-Phosphonate. Diese Umwandlung kann durch Behandlung der Nukleosid-6'-phosphonsäure mit einem Dehydratisierungsmittel, wie einem Carbodiimid, z.B.  $N,N'$ -Dicyclohexylcarbodiimid,  $N,N'$ -Di-*o*-tolylcarbodiimid usw., in einem basischen Lösungsmittel, wie Pyridin gemäß dem Verfahren von J.Am.Chem.Soc., 83, 698 (1961), US-Patentschrift 3 300 479; EP (Medizinalpatent) 2883M und 3249M erfolgen.

Die cyclischen 3',6'-Phosphonate können in derselben Weise wie und anstelle von cyclischen Nukleosid-3',5'-phosphaten, wie <sup>cyclisches</sup> Adenosin-3',5'-phosphat, der (Unterdruck) z.B. zur Regelung der Steroidproduktion, der Behandlung von Hypotensionen / und als Vasodilator geeignet ist, verwendet werden. Da die cyclischen

009838/2245

3',6'-Phosphonate gegenüber einer Hydrolyse weniger empfindlich sind als die cyclischen 3',5'-Phosphate haben sie den Vorteil einer längeren biologischen Halbwertsdauer. Die Phosphonsäuren in der Adenosin-Reihe regulieren bzw. bekämpfen die in die Glycogenolyse verwickelten Enzyme. Die Phosphonsäuren in der Guanosin- und Inosin-Reihe und deren substituierte Derivate sowie deren wasserlösliche Salze eignen sich als Würzmittel, d.h. sie verbessern wesentlich den Geschmack von Nahrungsmitteln, Getränken und Gewürzen, insbesondere bei Verwendung in Verbindung mit Mononatriumglutamat. Da diese Verbindungen keinem Abbau durch Phosphatase/unterliegen, können sie in einmaliger Weise in Medien verwendet werden, die Phosphatasen enthalten, wie Sojasauce.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden nach einem Verfahren hergestellt, das wie folgt dargestellt werden kann; dabei ist das Verfahren für 5',6'-Dideoxy-ribo-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonate als Beispiel beschrieben:



009838/2245

in den obigen Formeln steht

$R^{20}$  für Uracil-1-yl, Cytosin-1-yl, 5-Bromuracil-1-yl, 5-Bromcytosin-1-yl, 5-Chloruracil-1-yl, 5-Chlorcytosin-1-yl, 5-Joduracil-1-yl, 5-Jodcytosin-1-yl, 5-Fluoruracil-1-yl, 5-Fluorcytosin-1-yl, Thymin-1-yl, 5-Methylcytosin-1-yl, 5-Trifluormethyluracil-1-yl, 5-Trifluormethylcytosin-1-yl, 5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl, 5-Methylaminocytosin-1-yl, 6-Azauracil-1-yl, 6-Azacytosin-1-yl, Hypoxanthin-9-yl, 6-Deazaadenin-9-yl, 7-Deazaguanin-9-yl, Adenin-9-yl, 6-Dimethylaminopurin-9-yl, 6-Chlorpurin-9-yl, Guanin-9-yl, Xanthin-9-yl, 2,6-Dichlorpurin-9-yl, 2,6-Dimethylaminopurin-9-yl, 2,6-Diaminopurin-9-yl, 8-Azaadenin-9-yl, Thio-guanin-9-yl, 2-Fluoradenin-9-yl, 8-Azaguanin-9-yl und Acylderivate derselben;  $R^{21}$  steht für die Gruppen  $R^{20}$  und weiter für 6-Mercaptopurin-9-yl und 6-Methylmercaptapurin-9-yl;

$R^{22}$  und  $R^{23}$  stehen jeweils für Wasserstoff oder einen üblichen hydrolysierbaren Hydroxyester, oder  $R^{22}$  und  $R^{23}$  zusammen sind eine Acetal- oder Ketalgruppe, wie Isopropylidendioxy, p-Anisylidendioxy;

$R^{24}$  und  $R^{25}$  stehen jeweils für  $-OR^9$ ,  $-SR^{10}$ , Morpholino, Piperidino oder  $-NR^{11}R^{12}$ , wobei  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils für niedrig Alkyl, niedrig Alkenylmethyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen und  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils niedrig Alkyl bedeuten;

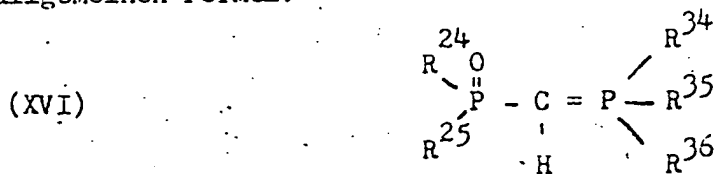
$R^{26}$  hat dieselbe Bedeutung wie  $R^{24}$  ausschließlich Morpholino, Piperidino oder  $-NR^{11}R^{12}$ ; und

$R^2$ ,  $R^3$  und M haben die angegebene Bedeutung.

Die Nukleoside der Formel VII sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren aus bekannten Verbindungen hergestellt werden.

In der obigen Reaktionsfolge werden die Nukleoside der Formel VII zuerst durch Umsetzung mit einem Dialkylcarbodiimid, wie Dicyclohexylcarbodiimid, in Dimethylsulfoxyd in Anwesenheit einer Protoenquelle, vorzugsweise Pyridin, und einer sauren Komponente, wie Dichloressigsäure oder Trifluoressigsäure, gemäß dem Verfahren der US-Patentschrift 3 248 380 zu den entsprechenden 5'-Aldehydoverbindungen oxydiert.

Dann wird die Aldehyd-verbindung mit einem Phosphoniumylid der folgenden allgemeinen Formel:



in welcher  $\text{R}^{24}$  und  $\text{R}^{25}$  die obige Bedeutung haben und  $\text{R}^{34}$ ,  $\text{R}^{35}$  und  $\text{R}^{36}$  jeweils für niedrig Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen und  $\text{R}^{34}$ ,  $\text{R}^{35}$  und  $\text{R}^{36}$  zusammen alle N-Piperidyl, N-Morpholinyl, Dimethylamino oder Cyclohexyl bedeuten.

Bei dieser Reaktion wird das phosphorylierte Phosphoniumylid der Formel XVI mit der Aldehyd-verbindung allein oder in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd, Hexamethylphosphoramid, Methanol, Athanol, Acetonitril oder Mischungen derselben, bei einer Temperatur von 25°C. bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels (vorzugsweise bei etwa 25°C.) für eine Dauer von 1-48 Stunden zur Bildung der entsprechenden 5',6'-Dideoxy-ribo-hex-5'-enofuranosyl-nukleosid-6'-phosphonate der Formel VIII reagieren gelassen.

Wenn  $\text{R}^{21}$  bei den Verbindungen der Formel VIII für eine 6-Chlorpurin-9-ylgruppe steht, können die Verbindungen mit Thioharnstoff in abs. Alkohol bei Rückfluß zur Bildung der entsprechenden 6-Mercaptopurinverbindungen umgesetzt

009838/2245

werden. Durch Umsetzen der 6-Chlorpurinverbindungen von Formel VIII mit Thioharnstoff in abs. Alkohol bei Rückfluß für etwa 1 Stunde, Mischen des Reaktionsproduktes mit Methyljodid und Stehenlassen der Mischung bei Zimmertemperatur für 4 Stunden nach Zugabe von methanolischem Natriumhydroxyd zur Aufrechterhaltung eines alkalischen pH-Wertes werden die entsprechenden 6-Methylmercaptapurinverbindungen erhalten.

In der obigen Reaktion mit dem Ylid haben die gebildeten Produkte an den 5' und 6'-Stellungen sowohl die trans- als auch die cis-Konfiguration, wobei das trans-Produkt das hauptsächliche ist. Es kann von der Mischung durch übliche Kristallisation abgetrennt werden, da jedoch das cis- und trans-Produkt gleich geeignet als Zwischenprodukt in den weiteren Stufen der oben dargestellten Reaktionsfolge sind, ist ihre Trennung unnötig.

Wenn  $R^{24}$  und  $R^{25}$  für Phenoxy, substituiertes Phenoxy oder Naphthyloxy stehen, können die Verbindungen der Formel VIII zur Erzielung von Verbindungen, in welchen  $R^{24}$  und  $R^{25}$  niedrig Alkoxy, Alkenylmethoxy oder Aralkoxy bedeuten, umgeestert werden. Die Umesterung erfolgt durch Behandlung mit den entsprechenden primären und sekundären Alkoholen unter wasserfreien Bedingungen in einem dipolaren organischen Lösungsmittel in Anwesenheit einer Base. Geeignete primäre Alkohole umfassen gesättigte aliphatische Alkohole, wie Methanol, Äthanol, 2,2,2-Trichloräthanol, Isopropanol, n-Propanol usw., mit bis zu etwa 6 Kohlenstoffatomen,  $\beta$ -Phenyläthanol, Benzylalkohol, 3-Phenyl-1-propanol, 4-Phenyl-1-butanol usw. Geeignete Basen zur Bildung des Alkoxyd oder Aralkoxyds umfassen die Alkalimetallhydride, Alkalimetalle, Alkalimetall-tert.-butoxyde usw. Geeignete dipolare organische Lösungsmittel umfassen Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd usw.



Die gesättigten Verbindungen der Formel IX können hergestellt werden durch Reduktion der ungesättigten Phosphate der Formel VIII mit Diimid bei Zimmertemperatur in einem inerten Nicht-Reaktionslösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Pyridin usw. oder Mischungen derselben für eine Dauer von etwa 1-24 Stunden. Im Diimidverfahren erfolgt oft ein teilweiser Verlust der N-Acylgruppen, was jedoch die anschließenden Stufen des oben dargestellten Verfahrens nicht stört. Die ungesättigten Phosphonate der Formel VIII, in welchen  $R^{24}$  und  $R^{25}$  nicht für eine  $\beta$ -ungesättigte Alkenylmethoxy, Benzyloxy oder substituierte Benzyloxygruppe stehen, können katalytisch bei Zimmertemperatur nach üblichen Verfahren, wie z.B. in Anwesenheit eines Palladium-Katalysators auf einem inerten Träger, wie Palladium-auf-Bariumsulfat, Palladium-auf-Calciumcarbonat usw., in einem niedrigen alkoholischen Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol usw., zur Bildung der entsprechenden gesättigten Phosphonate hydriert werden. Schwefelhaltige Verbindungen sind für die letztgenannte Reaktion nicht geeignet, da sie den Katalysator vergiften.

Die Monodealkylierung der Verbindungen von Formel IX, wenn  $R^{24}$  und  $R^{25}$  eine andere Bedeutung haben als Morpholino, Piperidino und  $-NR^{11}R^{12}$ , kann durch alkalische Hydrolyse bei Zimmertemperatur in einer Lösung eines starken Alkalimetallhydroxyds, wie Lithiumhydroxyd oder Natriumhydroxyd, in wässrigem Äthanol, Dioxan, Dimethylsulfoxyd, Tetrahydrofuran, Acetonitril usw., für etwa 30 Minuten bis 2 Stunden oder mehr erreicht werden. Wenn  $R^{24}$  und  $R^{25}$  für Alkoxy, Benzyloxy oder substituiertes Benzyloxy stehen, kann man die Monodealkylierung durch übliche Behandlung mit Natriumjodid in Dimethylformamid bei 100°C. für 2 Stunden, Zugabe von Aceton, Abfiltrieren des ausgefallenen Natriumsalzes des Monoesters von der Mischung und Waschen des Filtrates mit Aceton erzielen. In der Monodealkylierungsstufe mit einer Base werden die Acyloxygruppen von  $R^{22}$  und  $R^{23}$  entfernt.

009838/2245

Die zweite  $-OR^9$  Gruppe kann durch enzymatische Wirkung durch Bebrütung in Anwesenheit von Schlangengiftphosphodiesterase, wie sie im Gift von *Crotaleus adamanteus* usw. anwesend ist, entfernt werden. Wenn  $R^{27}$  für  $-SR^{10}$  steht, dann kann die zweite Gruppe durch Behandlung mit einer wässrigen, überschüssiges Jod enthaltenden Acetonlösung gemäß J. Am. Chem. Soc., 87, 2513-4 (1965) zur Bildung der entsprechenden Phosphonsäure entfernt werden.

Wenn  $R^{24}$  und  $R^{25}$  jeweils für Morpholino, Piperidino oder  $-NR^{11}R^{12}$  stehen, können die Gruppen durch wässrige Hydrolyse mit einem Kationaustauscherharz in der Säureform, mit einer wässrigen anorganischen Säure, wie wässrige Salzsäure, oder einer organischen Säure, wie 50-80-%ige Essigsäure, zur Bildung der Phosphonsäureverbindungen von Formel XI entfernt werden.

Wenn  $R^{24}$  und  $R^{25}$  niedrig Alkoxy oder Aralkoxy, wie Benzyloxy, bedeuten, dann können diese Gruppen durch Erhitzen der Verbindung mit einem Jodidsalz, wie Natriumjodid, in einem aproten, dipolaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, bei einer Temperatur von  $140-150^{\circ}C$ . für etwa 16-48 Stunden entfernt werden. Dieses Verfahren wird für Purin-2'-deoxynukleoside nicht bevorzugt.

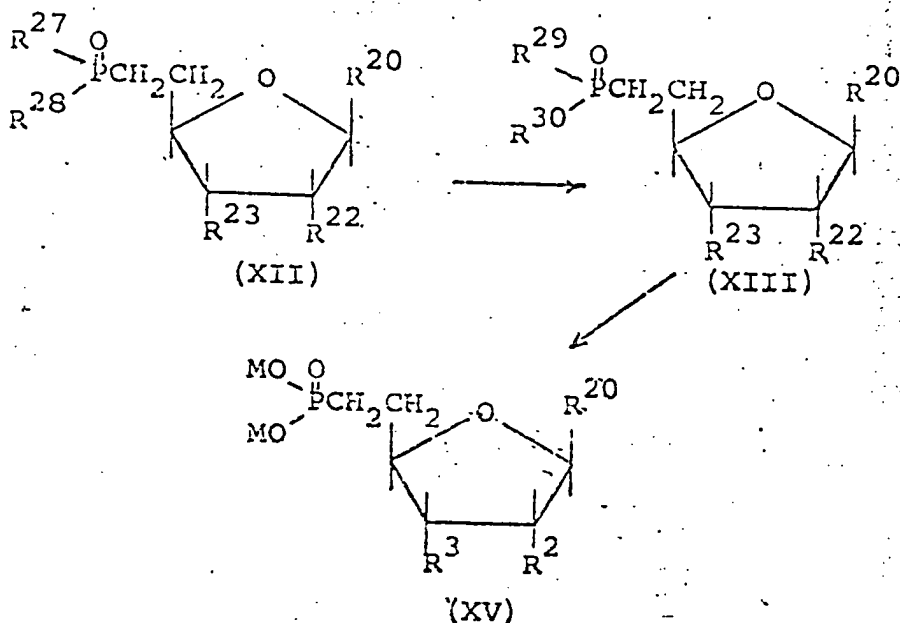
Die Acetal- oder Ketalgruppen der Verbindungen von Formel XI können durch Säurehydrolyse entfernt werden, indem man z.B. die Verbindung durch eine Kolonne eine Kationenaustauscherharzes in der Säureform leitet und die erhaltene Lösung erhitzt, oder durch Behandlung mit Essigsäure oder Ameisensäure bei  $100^{\circ}C$ . für 1-3 Stunden zur Bildung der freien Hydroxyverbindungen. Wenn  $R^2$  und/oder  $R^3$  für O-Acylgruppen stehen und wenn  $R^{21}$  N-Acylgruppen hat, können die Acylgruppen durch Behandlung mit einer alkoholischen Lösung eines organischen Amins oder vorzugsweise einer Äthanollösung von Ammoniumhydroxyd bei Zimmertemperatur für etwa 6 Stunden hydrolysiert werden.

009838/2245

Wenn gewünscht wird, daß M in den Verbindungen von Formel ~~XIV~~<sup>XI</sup> für pharmazeutisch annehmbare Kationen steht, kann die entsprechende freie Phosphonsäure mit der entsprechenden Base neutralisiert werden; oder ein anderes Salz der Phosphonsäure kann mit einem Kationenaustauscherharz, das vorher mit dem gewünschten, pharmazeutisch annehmbaren Kation beladen wurde, behandelt werden, wobei der Kationenaustausch in der Kolonne das gewünschte Produkt liefert. Dieses ist ein übliches Verfahren. Entsprechend kann die freie Phosphonsäure durch Ionenaustausch des Phosphonsäuresalzes mit einem Kationenaustauscherharz in der Säureform nach üblichen Verfahren erhalten werden. Man kann auch ein entsprechendes Salz mit einem Äquivalent anorganischer Säure behandeln, so daß die Phosphonsäure oder das erhaltene anorganische Salz unlöslich ist, wodurch man die Abtrennung der Phosphonsäure erleichtert. So liefert z.B. die Zugabe von 1 Äquivalent Schwefelsäure zu einer wässrigen Lösung eines Bariumsalzes der Verbindungen von Formel XV die freie Säure und einen Niederschlag aus Bariumsulfat.

Die 5',6'-Dideoxy-arabino-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonate, -6'-phosphonsäuren und deren pharmazeutisch annehmbare Salze der Formel II und die 5',6'-Dideoxy-xylo-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonate, -6'-phosphonsäuren und deren pharmazeutisch annehmbare Salze der Formel III können hergestellt werden aus bekannten Nukleosiden oder Nukleosiden, die nach bekannten Verfahren aus bekannten Nukleosiden erhältlich sind; dabei wird das oben beschriebene Verfahren angewendet, wobei jedoch die Acylgruppen zum Schutz irgendwelcher 2'- oder 3'-Hydroxygruppen verwendet werden. Bei der Herstellung der 5',6'-Dideoxy-xylo-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonate, -6'-phosphonsäuren und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen muß jedoch besonders dafür gesorgt werden, die Bildung cyclischer Ester zwischen der 3'-Hydroxygruppe und der Phosphonsäuregruppe zu vermeiden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch nach einem anderen Verfahren hergestellt werden, das für 5',6'-Dideoxy-ribo-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonate dargestellt wird. Dieses Verfahren wird zur Herstellung von 5',6'-Dideoxy-xylo-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonaten bevorzugt. Die beste Herstellungsweise der letztgenannten Verbindungen im folgenden Verfahren geht aus von den Verbindungen der Formel ~~XII~~, ~~XIII~~ //



Im obigen Verfahren

stehen R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> jeweils für Phenoxy, substituiertes Phenoxy oder Naphthyl-oxyd;

R<sup>29</sup> und R<sup>30</sup> bedeuten jeweils Benzyloxy, substituiertes Benzyloxy oder  $\alpha$ -unge-sättigtes niedriges Alkenylmethoxy; und

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> und M haben die angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel XII entsprechendden oben beschriebenen Verbindungen der Formel IX, in welcher  $R^{24}$  und  $R^{25}$  die Gruppen  $R^{27}$  und  $R^{28}$  sind.

Die Verbindungen der Formel XIII entsprechen den Verbindungen der Formel VIII, in welcher  $R^{24}$  und  $R^{25}$  die Gruppen  $R^{29}$  und  $R^{30}$  sind.

Im obigen Verfahren werden die Verbindungen der Formel XII durch Behandlung mit einem primären Alkohol unter wasserfreien Bedingungen in einem dipolaren organischen Lösungsmittel in Anwesenheit einer Base zur Bildung der Verbindungen von Formel XIII einer Umesterung unterworfen. Geeignete primäre Alkohole umfassen  $\beta$ -ungesättigte Alkenylmethylalkohole, Benzylalkohol und substituierte Benzylalkohole. Geeignete Basen umfassen die Alkalimetallhydride, Alkalimetalle, Alkalimetall-tert.-butoxyde usw. Geeignete dipolare organische Lösungsmittel umfassen Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd usw.

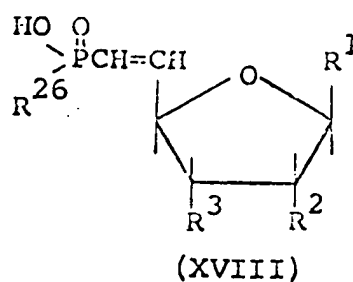
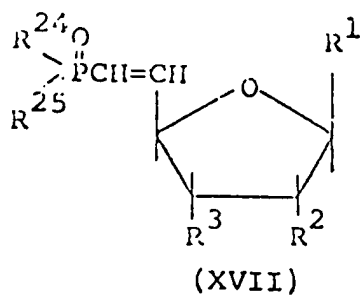
Die Deacylierung kann in dieser Umesterungsreaktion durch Verwendung von überschüssiger Base erzielt werden.

Die Verbindungen der Formel XV werden durch katalytische Hydrierung der Verbindungen von Formel XIII bei Zimmertemperatur nach üblichen Verfahren, wie z.B. in Anwesenheit von Palladium auf einem inerten Katalysatorträger, wie Palladium-auf-Bariumsulfat, Palladium-auf-Calciumcarbonat usw., in einem niedrigen alkoholischen Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol usw., zur Bildung der entsprechenden gesättigten Verbindungen hergestellt. Die Hydrolyse der Phosphonatester kann ebenfalls in dieser Stufe durchgeführt werden.

Die Deacylierung der Produkte kann durch Behandlung derselben mit einer Äthanol-Lösung von Ammoniak bei Zimmertemperatur für 6 Stunden erfolgen. Die Acetal- oder Ketalgruppen können entfernt werden, indem man die Verbindungen durch eine Kolonne eines Ionenaustauscherharzes in Säureform leitet und die erhaltene Lösung erhitzt, oder durch Behandlung der Verbindungen mit Essig- oder Ameisensäure bei 100°C. für 1-3 Stunden.

Durch die üblichen, oben beschriebenen Verfahren können die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Phosphonsäure der Formel XV sowie die freie Säure erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen ungesättigten Verbindungen der Formeln IV, V, und VI, in welchen  $R^{13}$  oder  $R^{14}$  für Hydroxy steht, können nach dem folgenden Verfahren hergestellt werden; obgleich dieses mit 5',6'-Dideoxy-ribo-hex-5'enofuranosyl-nukleosid-6'-phosphonaten dargestellt ist, eignet es sich ebenso für die anderen ungesättigten Verbindungen der vorliegenden Erfindung.



Im obigen Verfahren haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$  und  $R^{26}$  die obige Bedeutung.

Im obigen Verfahren werden die Verbindungen der Formel XVII einer alkalischen Hydrolyse (mit einhergehender Hydrolyse der Acylgruppen) oder einer Behandlung mit Natriumjodid bei 100°C. zur Bildung der entsprechenden Verbindungen der Formel XVIII unterworfen. Diese Verfahren wurden oben bezüglich der Herstellung der Verbindungen von Formel X beschrieben, und auch die folgenden Beispiele zeigen geeignete Verfahren zur Durchführung der obigen Reaktion.

Die 5',6'-Dideoxy-ribohexofuranosylnukleosid-6'-phosphonsäure, 5',6'-Dideoxy-arabino-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonsäuren und 5',6'-Dideoxy-xylo-hexofuranosylnukleosid-6'-phosphonsäuren der Formel I, II und III können zwecks Substitution der Purin- oder Pyrimidinbasen nach den folgenden Verfahren weiterbehandelt werden.

5-Halogencytosin- und 5-Halogenuracilgruppen (Brom, Chlor und Jod) und 5-Halogencytosin- und 5-Halogenuracilgruppen (Brom, Chlor und Jod) können hergestellt werden durch Umsetzung der entsprechenden Cytosin- und Uracilverbindungen der Formeln I, II und III mit Brom, Chlor oder Jod in einem inerten organischen Lösungsmittel in Anwesenheit von Salpetersäure bis zur beendeten Reaktion (bei etwa Zimmertemperatur 1 Stunde lang mit Brom).

Verbindungen der Formel I mit 5-Aminocytosin-, 5-Methylaminocytosin-, 5-Aminouracil- und 5-Methylaminouracilgruppen können hergestellt werden durch Umsetzung der entsprechenden Verbindungen mit 5-Bromcytosin- oder 5-Bromuracilgruppen mit Ammoniak oder Methylamin bei 60-100°C. für 4-24 Stunden unter Druck und anschließende Reinigung des erhaltenen Rückstandes durch übliche Ionenaustauscherchromatographie zur Erzielung der entsprechenden Verbindungen. In ähnlicher Weise können Verbindungen der Formeln I, II und III mit 2,6-Dichlorpuringruppen mit Ammoniak unter den obigen Bedingungen zur Erzielung 2,6-Diaminopuringruppen enthaltender Verbindungen umgesetzt werden. Die Verbindungen der Formel I, II und III mit 6-Chlorpuringruppen können auch mit Dimethylamin

unter den obigen Bedingungen (wobei Ammoniak durch Dimethylamin ersetzt wird) zu den entsprechenden 6-Dimethylaminopurinverbindungen umgesetzt werden.

5-Hydroxyuracilverbindungen der Formeln I, II und III können hergestellt werden durch Hydrolysieren der entsprechenden 5-Bromuracilverbindungen mit Natriumbicarbonat bei etwa 100°C. unter einem inerten Gas, wie Stickstoff, für etwa 4-24 Stunden. Man kann auch eine wässrige Lösung des Dinatriumsalzes der Uracilverbindungen von Formel I, II und III mit gesättigtem Bromwasser bei Zimmertemperatur zur Bildung der 5-Bromverbindung bromieren, dann kann die Reaktionsmischung mit Pyridin gemischt und 4-8 Stunden zur Bildung der 5-hydroxyuracilhaltigen Verbindungen auf etwa 100°C. gehalten werden.

Die 6-Mercaptopurinverbindungen von Formel I, II und III können hergestellt werden durch Umsetzung der entsprechenden 6-Chlorpurinverbindungen mit Thioharnstoff in abs. Äthanol bei Rückfluß für etwa 1 Stunde und Eindampfen der Reaktionsmischung zur Trockne. Der Rückstand wird durch Ionenaustauscherchromatographie gereinigt, wenn R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> für -OM steht, oder durch Kieselsäurechromatographie im Fall der anderen Verbindungen; so erhält man die entsprechenden 6-Mercaptopurinverbindungen der Formeln I, II und III.

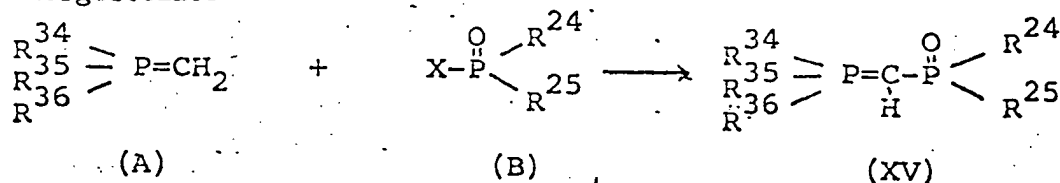
6-Methylmercaptapurinverbindungen von Formel I, II und III können hergestellt werden, indem man das Reaktionsprodukt aus der obigen Reaktion mit Thioharnstoff verwendet und mit Methyljodid mischt. Die Mischung wird etwa 4 Stunden auf Zimmertemperatur gehalten, wobei verdünntes methanolisches Natriumhydroxyd zugefügt wird, um einen pH-Wert von etwa 8 aufrechtzuerhalten. Während dieser Stufe ist mindestens ein gewisser Verlust der Estergruppen zu erwarten. Dann wird die Reaktionsmischung zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit konz. Ammoniumhydroxyd usw. zur Entfernung der Acylfunktionen oder mit Säure zur Entfernung von Acetylgruppen in oben beschriebener Weise behandelt; so erhält man die entsprechenden 6-Methylmercaptapurinverbindungen der Formeln I, II und



III.

Die neuen phosphorylierten Phosphoniumylide der Formel XVI wurden mit den Verfahren zu ihrer Herstellung in der Anmeldung P 17 68 944.0

beschrieben. Im allgemeinen werden diese Verbindungen gemäß der folgenden Reaktion hergestellt:



wobei X für Chlor oder Brom steht und alle anderen Substituenten die für Formel XVI angegebene Bedeutung haben.

Beim obigen Verfahren wird ein Phosphoniumylid (A) unter praktisch wasserfreien Bedingungen mit einem entsprechend disubstituierten Phosphorylhalogenid (B) in einem nicht-reaktionsfähigen organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Diäthyläther, Hexan usw., oder Mischungen derselben, bei einer Temperatur von etwa 0°C. bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittel für eine Dauer von etwa 0,5-12 Stunden kondensiert. Die Kondensation erfolgt vorzugsweise in Diäthyläther, Hexan, Tetrahydrofuran, Benzol oder Mischungen derselben mit einem entsprechend disubstituierten Phosphorylchlorid (B), d.h. in welchem X für Chlor steht.

Obgleich das molare Verhältnis von Phosphoniumylid (A) zu disubstituiertem Phosphorylhalogenid (B) nicht entscheidend ist, werden in einer bevorzugten Ausführungsform 2 Mol Phosphoniumylid pro Mol des disubstituierten Phosphorylhalogenids (B) verwendet.

Bei der obigen Folge wird die Reaktion vorteilhafterweise in Anwesenheit einer inerten Atmosphäre, wie Stickstoff, Argon usw., durchgeführt. Weiterhin wird das Phosphoniumylid (A) in situ durch übliche, bekannte Verfahren gebildet.

Wenn  $R^{24}$  und  $R^{25}$  für Alkyloxy oder substituiertes Alkyoxy, wie Benzyl, Methyl, Äthyl usw., stehen, kann das Phosphoniumylid durch Umesterung der entsprechenden Phosphoniumylide, in welchen  $R^{24}$  und  $R^{25}$  Phenyloxy sind, erhalten werden. Die Umesterung erfolgt mit dem entsprechenden Alkohol bei Temperaturen von 20-80°C. für 15 Minuten bis 48 Stunden.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, ohne sie zu beschränken.

#### Beispiel 1

##### Diphenyltri-n-butylphosphoranylidenmethylphosphonat

Eine Lösung aus 83,6 g (0,3 Mol) Diphenylchlormethylphosphonat und 60,6 g (0,3 Mol) Tri-n-butylphosphin in 250 ccm Xylol wurde in einer trockenen Argonatmosphäre 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser abgekühlt und schied nach Animpfen weiße Kristalle ab. Diese wurden abfiltriert und mit Benzol, Äther gewaschen und luftgetrocknet; so erhielt man Tri-n-butyl-(diphenoxyphosphinylmethyl)-phosphoniumchlorid.

Eine Lösung aus 485 mg (1,0 Millimol) dieser Verbindung in 10 ccm Wasser wurde mit 2N-wässriger Natriumhydroxydlösung behandelt, bis der pH-Wert der Lösung etwa 8 betrug. Der gebildete weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet; so erhielt man Diphenyl-tri-n-butylphosphoranylidenmethylphosphonat.

Diese Verbindung ist recht instabil und sollte sofort verwendet werden; sie wird vorzugsweise in situ hergestellt.

B e i s p i e l    2

Dimethyltri-n-butylphosphoranylidemethylphosphonat

Eine Lösung aus 535 mg Tri-nbutyl-(diphenoxyphosphinylmethyl)-phosphoniumchlorid und 125 mg Kalium-tert.-butoxyd in 10 ccm trockenem Methanol wurde 10 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es wurde die quantitative Gas/Flüssigkeits-Chromatographie der Reaktionsmischung angewendet um festzustellen, wann die Umesterung, gemäß Bestimmung durch die Menge an freigesetztem Phenol, beendet war. Die erhaltene, Dimethyltri-n-butylphosphoranylidemethylphosphonat enthaltende Lösung wurde unmittelbar verwendet.

B e i s p i e l    3

2',3'-O-Isopropylidennukleoside

Eine Suspension aus 1 Millimol 1-β-D-ribo-Furanosyluracil in 15 ccm wasserfreiem Aceton wurde mit 1,5 ccm 2,2-Dimethoxypropan und dann mit 300 mg Di-p-nitrophenylhydrogenphosphat behandelt. Die Mischung wurde magnetisch bei Zimmertemperatur in einem dicht verschlossenen Kolben bis zur beendeten Lösung gerührt (1-2 Stunden) und dann weiter 3-5 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Zum Neutralisieren der überschüssigen Säure wurde Triäthylamin zugefügt und die Reaktionsmischung zur Trockne eingedampft; so erhielt man 1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribo-furanosyl)-uracil, das durch direkte Kristallisation oder durch Kolonnen- oder Dünnschichtchromatographie auf Kieselsäuregel weiter gereinigt werden kann.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit anderen 1-β-D-ribo-furanosylpyrimidinbasen und 9-β-D-ribo-furanosylpurinbasen erhielt man die entsprechenden Verbindungen mit 2,3-O-Isopropylidengruppen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen die folgenden Verbindungen umfassen: Cytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Joduracil, 5-Jodcytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluor-

methylcytosin, 5-Aminouracil, 5-Aminocytosin, 5-Methylaminouracil, 5-Methylaminocytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin, Hypoxanthin, 7-Deazaadenin, 7-Deazaguanin, Adenin, Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin, 2,6-Dimethylaminopurin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaadenin, Thioguanin, 2-Fluoradenin und 8-Azaguanin.

#### Beispiel 4

##### O-Benzoylverbindungen

2,67 g 9- $\beta$ -D-xylo-Furanosyladenin wurden in 75 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 3,0 g 4-Monomethoxytritylchlorid bei Zimmertemperatur 2 Stunden behandelt. Die Reaktionsmischung wurde unter heftigem Rühren in einen Überschuß Eiswasser gegossen und die wässrige Mischung dann 3 Mal mit je 100 ccm Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft und ergaben rohes 9-[5-O-(4-Monomethoxytrityl)- $\beta$ -D-xylo-furanosyl]-adenin, das durch Kolonnenchromatographie auf Kieselsäuregel weiter gereinigt werden kann. Dann wurden 2,5 g dieser Verbindung in 20 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 3 ccm Benzoylchlorid behandelt. Die dicht verschlossene Mischung wurde 6 Stunden in der Dunkelheit bei Zimmertemperatur gehalten und dann in 500 ccm Eiswasser unter heftigem Rühren eingegossen. Die Wassermischung wurde 3 Mal mit je 200 ccm Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft; so erhielt man 9-/2,3-Di-O-benzoyl-5-(4-monomethoxytrityl)- $\beta$ -D-xylo-furanosyl]-N<sup>6</sup>-benzoyladenin zusammen mit etwas Tetrabenzylverbindung. Die letztgenannte Mischung wurde nicht weiter gereinigt sondern sofort in 50 ccm 80-%iger Essigsäure gelöst und die Lösung 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung zur Trockne eingedampft und der Rückstand als Chloroformlösung auf eine Kieselsäuregelkolonne aufgebracht. Die Eluierung der Kolonne mit einem Gradienten von Chloroform auf 15 % Methanol in Chloroform ergab nach Poolen und Eindampfen der entsprechenden Fraktionen das 9-(2,3-Di-O-benzoyl- $\beta$ -D-xylo-furanosyl)-

N<sup>6</sup>-benzoyladenin.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit 1- $\beta$ -D-xylo-Furanosylpyrimidinbasen und anderen 9- $\beta$ -D-xylo-Furanosylpurinbasen, 1- $\beta$ -D-arabino-furanosylpyrimidinbasen, 9- $\beta$ -D-arabino-Furanosylpurinbasen, 1-(2-Deoxy- $\beta$ -D-ribo-furanosyl)-pyrimidinbasen, 9-(2-Deoxy- $\beta$ -D-ribo-furanosyl)-purinbasen, 1-(2-Deoxy- $\beta$ -D-xylo-furanosyl)-pyrimidinbasen, 9-(2-Deoxy- $\beta$ -D-xylo-furanosyl)-purinbasen, 5-Hydroxy-1- $\beta$ -D-ribo-furanosyluracil, 1-(3-Deoxy- $\beta$ -D-ribo-furanosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-Deoxy- $\beta$ -D-ribo-furanosyl)-purinbasen und unter Verwendung von ausreichend Benzoylchlorid zum Acylieren der reaktionsfähigen Gruppen erhielt man die entsprechenden Verbindungen mit schützenden O-Benzoyl- und N-Benzoylgruppen

Beispiel 5

1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribo-furanosyl)-pyrimidinbasen

Zu einer Lösung aus 10 Millimol 1-(2,3-Isopropyliden- $\beta$ -D-ribo-furanosyl)-uracil in 25 ccm wasserfreiem Dimethylsulfoxyd wurden 6,2 g (30 Millimol) Dicyclohexylcarbodiimid, 0,8 ccm (10 Millimol) Pyridin und 0,4 ccm (5 Millimol) Trifluoressigsäure zugefügt. Die erhaltene Lösung wurde 6 Stunden bei 25°C. stehen gelassen; während dieser Zeit fiel Dicyclohexylharnstoff von der Lösung aus. Nach beendeter Reaktion wurde der Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und mit einigen Anteilen frischem wasserfreiem Dimethylsulfoxyd gewaschen, worauf das vereinigte Filtrat und Waschmaterial 1-(2,3-O-Isopropyliden- $\beta$ -D-ribo-dialdopentofuranosyl)-uracil enthielt.

Zu dem mit dem Waschmaterial kombinierten Filtrat wurden 5,08 g (10 Millimol) Diphenyltriphenylphosphoranylidendimethylphosphonat zugegeben und die erhaltene Mischung 16 Stunden bei 37°C. stehen gelassen. Dann wurden 20 ccm Äthylacetat zugefügt und die organische Phase 3 Mal mit je 100 ccm Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, worauf man ein blaß gelbes Öl erhielt. Eine Lösung dieses Öles in Chloroform wurde auf 8 1 m x 20 cm Glasplatten, die mit einer 1,3 mm Schicht von Kieselsäure überzogen waren, chromatographiert. Die Entwicklung mit Äthylacetat ergab zwei UV. absorbierende Hauptbänder. Die Eluierung eines Bandes ergab Triphenylphosphinoxid und die des anderen lieferte eine Mischung des trans-Isomeren und einer geringen Menge des cis-Isomeren von 1-(5-(Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl)-β-D-ribofuranosyl)-uracil. Das reine trans-Isomere kann durch Umkristallisation aus Äthylacetat/Hexan-Mischungen erhalten werden.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens mit anderen 1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen, erhielt man die entsprechenden trans- und cis-1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl)-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen; dabei umfassen die Pyrimidinbasen: Cytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Joduracil, 5-Jodcytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluormethylcytosin, 5-Aminouracil, 5-Aminocytosin, 5-Methylaminouracil, 5-Methylaminocytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin und 6-Azathymin.

Beispiel 6.

9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-  
 β-D-ribofuranosyl)-purinbasen

wurden im Verfahren von Beispiel 5 die 1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen durch 9-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-purinbasen ersetzt, so erhielt man die entsprechenden trans- und cis-9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-purinbasen, wobei die Purinbasen umfassen: Hypoxanthin, 7-Deazaadenin, 7-Deazaguanin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin, 2,6-Dimethylaminopurin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaadenin, Thio-guanin, 2-Fluoradenin und 8-Azaguanin.

Beispiel 7

1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-  
 β-D-ribofuranosyl)-5-benzoyloxyuracil

Durch Wiederholung des Verfahrens von Beispiel 5 mit 1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-benzoyloxyuracil erhielt man trans- und cis-1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-5-benzoyloxyuracil.

Beispiel 8

1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-xylofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 5 mit 1-(2,3-Di-O-benzoyl-β-D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-β-D-xylofuranosyl)-purinbasen erhielt man die entsprechenden trans- und cis-1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen umfassen:

<sup>4</sup>-Benzoylcytosin, 5-Fluoruracil, <sup>N</sup><sup>4</sup>-Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin, <sup>N</sup><sup>4</sup>-Benzoyl-5-methylcytosin, Hypoxanthin, <sup>N</sup><sup>6</sup>-Benzoyladenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, <sup>N</sup><sup>2</sup>-Benzoylguanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin und <sup>N</sup><sup>2</sup>-Benzoylthioguanin.

### Beispiel 9

1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 5 mit 1-(2,3-Di-O-benzoyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-purinbasen erhielt man die entsprechenden 1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen umfassen: Uracil, <sup>N</sup><sup>4</sup>-Benzoylcytosin, 5-Fluoruracil, <sup>N</sup><sup>4</sup>-Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin, <sup>N</sup><sup>4</sup>-Benzoyl-5-methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil, <sup>N</sup><sup>4</sup>-Benzoyl-5-trifluormethylcytosin, 6-Azauracil, <sup>N</sup><sup>4</sup>-Benzoyl-6-azacytosin, Hypoxanthin, <sup>N</sup><sup>6</sup>-Benzoyladenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, <sup>N</sup><sup>2</sup>-Benzoylguanin und <sup>N</sup><sup>2</sup>-Benzoylthioguanin.

### Beispiel 10

1-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 5 mit 1-(3-O-Benzoyl-2-deoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-2-deoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen erhielt man die entsprechenden 1-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purin-



basen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen umfassen: Uracil,  $N^4$ -Benzoylcytosin, 5-Fluoruracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin, 5-Trifluormethyluracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-trifluormethylcytosin, 6-Azauracil,  $N^4$ -Benzoyl-6-azacytosin, 6-Azathymin, Hypoxanthin,  $N^6$ -Benzoyladenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin,  $N^2$ -Benzoylguanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin,  $N^6$ -Benzoyl-8-azadenin und  $N^2$ -Benzoylthioguanin.

#### Beispiel 11

1-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 5 mit 1-(3-O-Benzoyl-2-deoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-2-deoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen erhielt man die entsprechenden 1-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Thymin und  $N^6$ -Benzoyladenin umfassen.

#### Beispiel 12

1-(2-O-Benzoyl-5-dehydro-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2-O-Benzoyl-5-dehydro-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 5 mit 1-(2-O-Benzoyl-3-deoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2-O-Benzoyl-3-deoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen erhielt man die entsprechenden 1-(2-O-Benzoyl-5-dehydro-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2-O-Benzoyl-5-dehydro-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen umfassen: Uracil,  $N^4$ -Benzoylcytosin, 5-Bromuracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-bromcytosin, 5-Chloruracil,

N<sup>1</sup>-Benzoyl-5-chlorcytosin, 5-Joduracil, N<sup>4</sup>-Benzoyl-5-jodicytosin, 5-Fluoruracil, N<sup>1</sup>-Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin, N<sup>4</sup>-Benzoyl-5-methylcytosin, 5-Aminouracil, N<sup>1</sup>-Benzoyl-5-aminocytosin, 5-Methylaminouracil, N<sup>4</sup>-Benzoyl-5-methylaminocytosin, 5-Benzoyloxyuracil, Hypoxanthin, N<sup>6</sup>-Benzoyladenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, N<sup>2</sup>-Benzoylguanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin und 2,6-Di(benzoylamino)-purin.

#### Beispiel 13

1-(5-Dehydro-2,3,5-trideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Dehydro-2,3,5-trideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 5 mit 1-(2,3-Dideoxy-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Dideoxy-β-D-ribofuranosyl)-purinbasen erhielt man die entsprechenden 1-(5-Dehydro-2,3,5-trideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Dehydro-2,3,5-trideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, 5-Fluoruracil, Cytosin, Thymin und Adenin umfassen.

#### Beispiel 14

wurde im Verfahren von Beispiel 5 das Diphenyltriphenylphosphoranylidenmethylphosphonat durch Dibenzyltriphenylphosphoranylidenmethylphosphonat, Diäthyltriphenylphosphoranylidenmethylphosphonat, Diallyltriphenylphosphoranylidenmethylphosphonat, Triphenylphosphoranylidenmethylphosphonodimorpholidat, Triphenylphosphoranylidenmethylphosphonodipiperidat, N,N,N',N'-Tetramethyltriphenylphosphoranylidenmethylphosphonodiamin, S,S-Diäthyltriphenylphosphoranylidenmethyldithiophosphonat und S,S-Diphenyltriphenylphosphoranylidenmethyldithiophosphonat ersetzt, so erhielt man das entsprechende 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dibenzylloxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-uracil, 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diäthoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-uracil, 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-

isopropyliden-5-diallyloxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-uracil,  
1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dimorpholinophosphinylmethylen-  
β-D-ribofuranosyl)-uracil, 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-di-  
piperidinophosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-uracil, 1-[5-Dehydro-5-deoxy-  
2,3-O-isopropyliden-5-bis-(dimethylamino)phosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl]-uracil, 1-[5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-di-(äthylthio)-  
phosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl]-uracil und 1-[5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-di(phenylthio)-phosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl]-uracil.

# B e i s p i e l 15

9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-  
β-D-ribofuranosyl)-hypoxanthin

Eine Lösung aus 308 mg 9-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-hypoxanthin,  
0,62 g Dicyclohexylcarbodiimid, 0,08 ccm Pyridin und 0,04 ccm Trifluoressig-  
säure in 2,5 ccm Dimethylsulfoxyd wurde bei Zimmertemperatur 5 Stunden stehen  
gelassen. Der ausfallende Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und 3 Mal  
mit je 3 ccm Dimethylsulfoxyd gewaschen. Zu dem das 9-(2,3-O-Isopropyliden-  
β-D-ribo-dialdopentofuranosyl)-hypoxanthin enthaltenden, kombinierten Filtrat  
und Waschmaterial wurde eine Lösung aus 535 mg Tri-n-butyl-(diphenoxyphos-  
phinylmethyl)-phosphoniumchlorid und 125 mg Kalium-tert.-butoxyd in 3 ccm  
Dimethylsulfoxyd zugegeben. Diese Lösung wurde 15 Minuten bei Zimmertempera-  
tur stehen gelassen und dann in 75 ccm Wasser gegossen; das erhaltene Öl wurde  
erneut durch Zugabe von 75 ccm Äthylacetat gelöst. Zur Mischung wurden 260  
mg Oxalsäuredihydrat zugegeben und nach 30 Minuten weiterer Dicyclohexyl-  
harnstoff abfiltriert. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und mit zwei  
weiteren Anteilen Wasser gewaschen. Die vereinigten Wasserwaschmaterialien  
wurden mit 50 ccm Äthylacetat extrahiert und die vereinigten Äthylacetat-  
schichten über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft; so  
erhielt man 0,93 g eines öligen Rückstandes, der mit einer 1 m x 20 cm

Abschleifungel-Präparierplatte von 1,3 mm Dicke und Entwicklung in Isopropanol/Chloroform (1:9) gereinigt wurde und 0,45 g eines Sirups ergab, der nach Inkristallisation aus Benzol das 9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-hypoxanthin lieferte.

#### Beispiel 16

9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dimethoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-hypoxanthin

Zu einer Lösung aus 1 Millimol 9-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribo-dialdopentofuranosyl)-hypoxanthin in Dimethylsulfoxyd (hergestellt in situ gemäß Beispiel 15) wurde eine Lösung aus 1 Millimol Dimethyltri-n-butylphosphoranylidemethylphosphonat in 10 ccm Methanol zugegeben. Nach 15 Minuten wurde die Reaktionsmischung in 75 ccm Wasser gegossen und ergab ein Öl, das durch Zugabe von 75 ccm Äthylacetat erneut gelöst wurde. 260 mg Oxalsäuredihydrat wurden zur Mischung zugegeben, und nach 30 Minuten wurde weiterer Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und mit 2 weiteren Anteilen Wasser gewaschen. Die vereinigten Wasserwaschmaterialien wurden mit 50 ccm Äthylacetat extrahiert und die vereinigten Äthylacetatschichten über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. So erhielt man einen öligen Rückstand, der gemäß Beispiel 15 gereinigt wurde und das 9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dimethoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-hypoxanthin enthielt.

#### Beispiel 17

9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-6-mercaptopurin

600 mg 6-Chlor-9-(5-dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-purin und 100 mg Thioharnstoff wurden in 8 ccm abs. Athanol gelöst und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte die Dünnschichtchromatographie die Bildung eines hauptsächlichen,

sich etwas langsamer bewegenden Produktes. Die Mischung wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser geteilt.

Chromatographie der Chloroformlösung auf Kieselsäure ergab das 9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-6-mercaptopurin.

Wurde im obigen Verfahren das 6-Chlor-9-(5-dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-purin durch die Produkte von Beispiel 8, 9, 10 und 12 mit 6-Chlorpurin-9-ylgruppen ersetzt, so erhielt man das entsprechende 9-(2,3-O-Benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-xylofuranosyl)-6-mercaptopurin, 9-(2,3-O-Benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-arabino-furanosyl)-6-mercaptopurin, 9-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-6-mercaptopurin und 9-(2-O-Benzoyl-5-dehydro-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-6-mercaptopurin.

#### B e i s p i e l 18

9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-6-methylmercaptopurin

600 mg 6-Chlor-9-(5-dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-purin und 100 mg Thioharnstoff wurden in 8 ccm abs. Äthanol gelöst und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Es wurde 1 ccm Methyljodid zugefügt und die Mischung 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, wobei verdünntes methanolisches Natriumhydroxyd zugefügt wurde, um einen leicht alkalischen pH-Wert aufrechtzuerhalten. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser geteilt. Chromatographie der Chloroformphase auf Kieselsäure ergab das 9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-6-methylmercaptopurin.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens mit den Produkten von Beispiel 8, 9, 10 und 12 mit der 6-Chlorpurin-9-ylgruppe anstelle von 6-Chlor-9-(5-dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purin erhielt man die folgenden Verbindungen:

9-(5-dehydro-5-deoxy-2,3-di-O-benzoyl-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-6-methylmercaptapurin

9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-dehydro-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-6-methylmercaptapurin

9-(3-O-Benzoyl-5-dehydro-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-methylmercaptapurin und

9-(2-O-Benzoyl-5-dehydro-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-methylmercaptapurin.

#### Beispiel 19

5-Dehydro-5-deoxy-dibenzoyloxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl- $\beta$ -D-uracil-Verbindungen

Eine Lösung aus 5,12 g (10 Millimol) 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil in 50 ccm Dimethylsulfoxyd wurde bei Zimmertemperatur schnell zu einer Lösung aus 2,0 g (42 Millimol) Natriumhydrid (50-%ige Dispersion in Mineralöl) in 20 ccm Benzylalkohol und 20 ccm Dimethylsulfoxyd zugefügt. Nach 5 Minuten wurde die gelbe Lösung in 250 ccm Wasser, die 3 ccm Eisessig enthielten, gegossen. Die erhaltene Suspension wurde 3 Mal mit je 200 ccm Äthylacetat extrahiert und die vereinigten Extrakte mit wässrigem Natriumbicarbonat und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet,  $\text{f-}$ filtriert und zur Trockne eingedampft und ergab ein gelbes Öl. Dann wurde eine Lösung dieses Oles in 25 ccm Chloroform am Kopf einer 35 x 4,5 cm Kiesel säure gelkolonne eingeführt. Die Entwicklung der Kolonne mit Chloroform und Äthylacetat und anschließende Eluierung mit sich erhöhenden Mengen Äthanol in Äthylacetat ergab das 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dibenzoyloxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil.

009838/2245

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit den anderen Produkten von Beispiel 5-13 erhielt man die entsprechenden 5-Dehydro-5-deoxy-5-dibenzyloxyphosphinylmethylenverbindungen, wobei die 5-Diphenoxyphosphinylmethylgruppe jeder Verbindung mit einem teilweisen Verlust an O-Benzoylgruppen in die entsprechende 5-Dibenzyloxyphosphinylmethylengruppe umgewandelt wurde.

Diese Verbindungen können durch Behandlung mit methanolischem Ammoniak zur Entfernung der O-Benzoyl- und N-Benzoylgruppen vollständig deacyliert werden und bilden z.B. 1-(5-Dehydro-5-deoxy-5-dibenzyloxyphosphinylmethylen-β-D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Dehydro-5-deoxy-5-dibenzyloxyphosphinylmethylen-β-D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, Hypoxanthin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin und Thioguanin umfassen, sowie 1-(5-Dehydro-2,5-dideoxy-5-dibenzyloxyphosphinylmethylen-β-D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Dehydro-2,5-dideoxy-5-dibenzyloxyphosphinylmethylen-β-D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Thymin und Adenin umfassen.

#### Beispiel 20

##### 5-Dehydro-5-deoxy-5-di-(niedrig)-alkoxyphosphinylmethylenverbindungen

Durch Wiederholung von Beispiel 19 mit Athanol anstelle von Benzylalkohol erhielt man 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diäthoxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-uracil.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens unter Verwendung anderer niedriger aliphatischer Alkohole anstelle von Athanol erhielt man die entsprechenden 5-Di-(niedrig)-alkoxyphosphinylmethylenverbindungen, wobei die 5-Diphenoxyphosphinylmethylengruppe jeder Verbindung in eine 5-Di-(niedrig)-alkoxyphosphinylmethylengruppe umgewandelt ist, wie z.B.

009838/2245

1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dimethoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil,

1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-di-n-propyloxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil,

1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-di-(n-hexyloxy)-phosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil,

Die Wiederholung des obigen Verfahrens mit den Produkten von Beispiel 5-13 ergab die entsprechenden 5-Dehydro-5-deoxy-5-di-(niedrig)-alkoxyphosphinylmethylverbindungen, in welchen die Diphenoxyphosphinylmethylengruppe mit einem teilweisen Verlust an O-Benzoylgruppen, falls diese in der Ausgangsverbindung anwesend waren, jeweils in die entsprechende Di-(niedrig)-alkoxyphosphinylmethylengruppe umgewandelt wurde.

#### Beispiel 21

1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen.

Zu einer Mischung aus 9 Millimol 9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-adenin und 9,0 g Kaliumazodicarboxylat (45 Millimol) in 135 ccm Pyridin wurden unter Rühren 5,4 g Eisessig (90 Millimol) zugefügt. Die gelbe Suspension wurde unter wasserfreien Bedingungen in einer Argonatmosphäre 24 Stunden gerührt, dann wurde das Pyridin unter vermindertem Druck abgedampft. Der gelbe Rückstand wurde zwischen 250 ccm Wasser und 250 ccm Äthylacetat geteilt und die Wasserphase weiter 2 Mal mit je 250 ccm Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 500 ccm Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft und ergaben einen blaß gelben Schaum. Dieser wurde in etwa 20 ccm heißem Benzol gelöst und schied nach Abkühlen weiße Kristalle ab. Sie wurden gesammelt und lieferten das 9-(5-Deoxy-2,3-O-



isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-adenin.

Eine Wiederholung dieses Verfahrens mit den in Beispiel 5 hergestellten 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen ergab die entsprechenden 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen, in welchen die Pyrimidinbasen umfassen: Cytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Joduracil, 5-Jodcytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluormethylcytosin, 5-Aminouracil, 5-Aminocytosin, 5-Methylaminouracil, 5-Methylaminocytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin, 6-Azathymin und Uracil.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit dem Produkt von Beispiel 7 erhielt man 1-(5-Deoxy-2,3-Di-O-benzoy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-benzoyloxyuracil.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit den in Beispiel 6, 17 und 18 hergestellten 9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethylen- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen erhielt man die entsprechenden 9-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Purinbasen Hypoxanthin, 7-Deazaadenin, 7-Deazaguanin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin, 2,6-Dimethylaminopurin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaadenin, Thioguanin, 8-Azaguanin, 6-Mercaptopurin und 6-Methylmercaptopurin umfassen.

Beispiel 22

1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen

Die Wiederholung von Beispiel 21 mit den Produkten von Beispiel 8, 17 und 18 ergab die entsprechenden 1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen mit einem teilweisen Verlust an N-Benzoylgruppen umfassen: Uracil,  $N^4$ -Benzoylcytosin, 5-Fluoruracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin,  $N^4$ -Benzoyl-5-methylcytosin, Hypoxanthin,  $N^6$ -Benzoyladenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin,  $N^2$ -Benzoylguanin, Xanthin, 2,6-Di-chlorpurin, 6-Mercaptopurin, 6-Methylmercaptopurin und  $N^2$ -Benzoylthioguanin.

Beispiel 23

1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 21 mit den Produkten von Beispiel 9, 17 und 18 erhielt man die entsprechenden 1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen mit einem gewissen Verlust an N-Benzylgruppen umfassen: Uracil,  $N^4$ -Benzoylcytosin, 5-Fluoruracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin,  $N^4$ -Benzoyl-5-methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-trifluormethylcytosin, 6-Azauracil,  $N^4$ -Benzoyl-6-azacytosin, Hypoxanthin,  $N^6$ -Benzoyladenin, 6-Dimethylamino-purin, 6-Chlorpurin,  $N^2$ -Benzoylguanin, 6-Mercaptopurin, 6-Methylmercaptopurin und  $N^2$ -Benzoylthioguanin.

Beispiel 24

1-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 21 mit den Produkten von Beispiel 10 erhielt man die entsprechenden 1-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, wobei die Pyrimidin- und Purinbasen umfassen: Uracil,  $N^4$ -Benzoylcytosin, 5-Fluoruracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin, 5-Trifluormethyluracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-trifluormethylcytosin, 6-Azauracil,  $N^4$ -Benzoyl-6-azacytosin, 6-Azathymin, Hypoxanthin,  $N^6$ -Benzoyladenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin,  $N^2$ -Benzoylguanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin,  $N^6$ -Benzoyl-8-azaadenin, 6-Mercaptopurin, 6-Methylmercaptopurin und  $N^2$ -Benzoylthioguanin. Dabei tritt ein teilweiser Verlust an N-Benzoylgruppen auf.

Beispiel 25

1-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 21 mit den Produkten von Beispiel 11 erhielt man die entsprechenden 1-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen mit einem teilweisen Verlust der  $N^6$ -Benzoylgruppen Uracil, Thymin und  $N^6$ -Benzoyladenin umfassen.

Beispiel 26

1-(2-O-Benzoyl-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2-O-Benzoyl-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 21 mit den Produkten von Beispiel 12, 17 und 18 erhielt man die entsprechenden 1-(2-O-Benzoyl-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2-O-Benzoyl-3,5-dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen umfassen: Uracil,  $N^4$ -Benzoylcytosin, 5-Bromuracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-bromcytosin, 5-Chloruracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-chlorcytosin, 5-Joduracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-jodcytosin, 5-Fluoruracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin,  $N^4$ -Benzoyl-5-methylcytosin, 5-Benzoylaminouracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-benzoylaminocytosin, 5-Methylaminouracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-methylaminocytosin, 5-Benzoyloxyuracil, Hypoxanthin,  $N^6$ -Benzoyladenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin,  $N^2$ -Benzoylguanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin, 6-Mercaptopurin, 6-Methylmercaptopurin und 2,6-Di-(benzoylamino)-purin; dabei tritt ein teilweiser Verlust an N-Benzoylgruppen auf.

Beispiel 27

1-(2,3,5-Trideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3,5-Trideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 21 mit den Produkten von Beispiel 13 erhielt man die entsprechenden 1-(2,3,5-Trideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3,5-Trideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Fluoruracil, Thymin und Adenin umfassen.

Beispiel 28

1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil

Eine Lösung aus 0,54 g 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dibenzyl-oxyphosphinylmethylen-β-D-ribofuranosyl)-uracil in 25 ccm Methanol wurde bei 25°C. in Anwesenheit von 200 mg eines vor-reduzierten, 5-%igen Palladium-auf Bariumsulfat-Katalysators und unter einem leichten positiven Wasserstoffdruck 3 Stunden reduziert. Der Katalysator wurde durch Diatomeenerde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das kombinierte Filtrat und Waschmaterial wurden zur Trockne eingedampft (unter vermindertem Druck) und ergaben 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil.

Beispiel 29

5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl-verbindungen.

Durch Wiederholung von Beispiel 28 mit anderen Produkten von Beispiel 19, die kein Brom oder Jod enthielten, erhielt man die entsprechenden Phosphonsäuren, wie z.B. 1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, N<sup>4</sup>-Benzoylcytosin, 5-Fluoruracil, N<sup>4</sup>-Benzoyl-5-fluorcytosin, 5-Fluoruracil, N<sup>4</sup>-Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin, N<sup>4</sup>-Benzoyl-5-methylcytosin, Hypoxanthin, N<sup>6</sup>-Benzoyladenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, N<sup>2</sup>-Benzoylguanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin und N<sup>2</sup>-Benzoylthioguanin umfassen; 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen die unmittelbar oben genannten Verbindungen, jedoch ohne N-Benzoylgruppen umfassen; 1-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O

Benzoyl-2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Thymin und  $N^6$ -Benzoyladenin umfassen; und 1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Thymin und Adenin umfassen.

### Beispiel 30

5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl-verbindungen.

Durch Wiederholung von Beispiel 19 mit den 5-Diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosylprodukten von Beispiel 22 und 25 zur Erzielung der entsprechenden 5-Dibenzyloxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosylverbindungen und Wiederholung von Beispiel 28 mit den letztgenannten Verbindungen erhielt man die entsprechenden 1-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Di-O-benzoyl-5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil,  $N^4$ -Benzoylcytosin, 5-Fluoruracil,  $N^4$ -Benzoyl-5-fluorcytosin, Thymin,  $N^4$ -Benzoyl-5-methylcytosin, Hypoxanthin,  $N^6$ -Benzoyladenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin,  $N^2$ -Benzoylguanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin und  $N^2$ -Benzoylthioguanin umfassen; und 1-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3-O-Benzoyl-2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Thymin und  $N^6$ -Benzoyladenin umfassen.

### Beispiel 31

1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen.

Eine Lösung aus 512 mg (1 Millimol) 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil in 30 ccm Methanol wurde bei 20°C. in Anwesenheit von 0,2 g eines vorreduzierten, 5-%igen Palladium-auf-Bariumsulfat-Katalysators und unter einem leichten positiven Wasserstoffdruck 2 Stunden hydriert; zu diesem Zeitpunkt hatte die Wasserstoffaufnahme den theoretischen Wert erreicht. Der Katalysator wurde durch Diato-meenerde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das vereinigte Filtrat und Waschmaterial wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und ergab 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit den anderen, in Beispiel 5 hergestellten 1-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen erhielt man die entsprechenden 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen, in welchen die Pyrimidinbasen Cytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluormethylcytosin, 5-Aminouracil, 5-Aminocytosin, 5-Methylaminouracil, 5-Methylaminocytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin und 6-Azathymin umfassen.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens mit den in Beispiel 6 erhaltenen 9-(5-Dehydro-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen erhielt man die entsprechenden 9-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Purinbasen Hypoxanthin, 7-Deazaadenin, 7-Deazaguanin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin, 2,6-Dimethylaminopurin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaadenin und 8-Azaguanin umfassen.

Beispiel 32

## 5-Deoxy-5-dibenzyl oxyphosphinylmethyl-verbindungen

Durch Wiederholung von Beispiel 19 mit 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil erhielt man 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dibenzyl oxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil.

Die Wiederholung dieses Verfahrens mit den anderen gesättigten Produkten von Beispiel 21-27 lieferte die entsprechenden 5-Deoxy-5-dibenzyl oxyphosphinylmethylverbindungen, in welchen die 5-Diphenoxyphosphinylmethylgruppe jeweils mit einem teilweisen Verlust an O-Benzoylgruppen in die entsprechende 5-Dibenzyl oxyphosphinylmethylgruppe umgewandelt wurde.

Beispiel 33

## 5-Deoxy-5-di-(niedrig)-alkoxyphosphinylmethyl-verbindungen

Durch Wiederholung von Beispiel 20 mit 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-di-phenoxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil erhielt man das entsprechende 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diäthoxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil.

Wurde dieses Verfahren mit Äthanol und anderen niedrigen aliphatischen Alkoholen und mit den Produkten von Beispiel 21-27 wiederholt, so erhielt man die entsprechenden 5-Deoxy-5-di-(niedrig)-alkoxyphosphinylmethylverbindungen, in welchen die 5-Diphenoxyphosphinylmethylgruppe jeweils mit einem teilweisen Verlust an O-Benzoylgruppen in die entsprechende 5-Di-(niedrig)-alkoxyphosphinylmethylgruppe umgewandelt wurde; wie z.B. 9-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diäthoxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-adenin.



Beispiel 34

1-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Eine Lösung aus 0,50 g 1-(5-Deoxy-2,3-di-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil in 20 ccm 80-%iger Essigsäure wurde 2 Stunden auf 100°C. erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft und hinterließ einen Rückstand aus 1-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil, das durch erneutes Lösen und Eindampfen aus mehreren Anteilen Äthanol gereinigt wurde.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit den anderen Produkten von Beispiel 15 erhielt man die entsprechenden 1-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen umfassen: Cytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Joduracil, 5-Jodcytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluormethylcytosin, 5-Aminouracil, 5-Aminocytosin, 5-Methylaminouracil, 5-Methylaminocytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin, 6-Azathymin, Hypoxanthin, 7-Deazaadenin, 7-Deazaguanin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin, 2,6-Dimethylaminopurin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaadenin, Thioguanin, 2-Fluoradenin und 8-Azaguanin.

Beispiel 35

5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethylverbindungen

Eine Lösung aus 10 Millimol 1-(2,3-O-Benzoyl-5-deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-uracil in 50 ccm 95-%igem Äthanol wurde mit 50 ccm einer 10-%igen Ammoniaklösung in 95-%igem Äthanol behandelt und 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft und

009838/2245

der Rückstand zwischen 50 ccm Wasser und 50 ccm Chloroform geteilt; die Wasserphase wurde 3 Mal mit je 50 ccm Chloroform gewaschen. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeampft. Der Rückstand wurde auf einer Kolonne von Kieselsäuregel chromatographiert, wobei zum Eluieren Methanol/Chloroform-Mischungen verwendet wurden. Die das 1-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-uracil enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und zur Erzielung des Produktes unter vermindertem Druck eingedampft.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit anderen Produkten von Beispiel 22-27 erhielt man die entsprechenden:

1-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, Xanthin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, <sup>1,3,7</sup>Xanthin, 2,6-Dichlorpurin und Thioguanin umfassen;

1-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl-β-D-arabinofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl-β-D-arabinofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluormethylcytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin, Hypoxanthin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin und Thioguanin umfassen;

1-(2,5-Dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3-Dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluormethylcytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin, 6-Azathymin, Hypoxanthin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin, 8-Azaadenin und

Thioguanin umfassen;

1-(2,4-Dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,5-Dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Thymin und Adenin umfassen; und

1-(3,5-Dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3,5-Dideoxy-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Joduracil, 5-Jodcytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Aminouracil, 5-Aminocytosin, 5-Methylaminouracil, 5-Methylaminocytosin, 5-Hydroxyuracil, Hypoxanthin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, 6-Mercaptopurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin und 2,6-Diaminopurin umfassen.

#### Beispiel 36

1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Zu einer Lösung aus 0,25 Millimol 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil in 10 ccm Dioxan und 10 ccm Wasser wurde 1 ccm einer 1N-wässrigen Lithiumhydroxydlösung zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde 1 Stunde bei 20°C. stehen gelassen, dann wurde sie durch Zugabe eines sauren Ionenaustauscherharzes auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Nach Abfiltrieren des Rückstandes wurde das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Eine Lösung des so erhaltenen Rückstandes in 10 ccm Wasser wurde auf 1 m x 20 cm Glasplatten chromatographiert, die mit 1,3 mm Schicht mikrokristalliner Cellulose überzogen waren. Nach Entwickeln der Platte in einer 7:1:2 Isopropanol:Ammoniumhydroxyd:Wasser-Lösungsmittelmischung wurde das UV-absorbierende Material mit einem R<sub>F</sub>-Wert von 0,5 bis 0,6 mit Wasser

eluiert. Nach Abdampfen des Wassers unter vermindertem Druck erhielt man

1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-hydroxyphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil.

1 ccm einer Lösung aus 40 mg (0,1 Millimol) dieser Verbindung, 60  $\mu$ l 0,01-M-wässrigem Magnesiumchlorid, 40  $\mu$ l einer Lösung aus 10 mg/ccm rohem Crota-leus Adamenteus Gift in 0,5M-Tris-(hydroxymethyl)-aminomethanpuffer bei einem pH-Wert von 8, 40  $\mu$ l eines 1M-Tris-(hydroxymethyl)-aminomethanpuffers mit einem pH-Wert von 8 wurde 24 Stunden bei 37°C. bebrütet. Danach wurde die bebrütete Mischung mit 25 ccm Wasser verdünnt und auf einer 1,5 x 20 cm Kolonne, die 25 g Diäthylaminoäthylcellulose in der Bicarbonatform enthielt, chromatographiert. Die Kolonne wurde mit 200 ccm Wasser gewaschen und dann mit einem linearen Gradienten (0,002-0,2M) wässrigem Triäthylammoniumbicarbonat bei einem Ph-Wert von 7,5 eluiert. Die hauptsächlich UV-absorbierende Spitze wurde gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und ergab das Triäthylammoniumsalz von 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens mit anderen Produkten von Beispiel 21 erhielt man die entsprechenden 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidin-basen und 9-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Cytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Joduracil, 5-Jodcytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluormethylcytosin, 5-Aminouracil, 5-Aminocytosin, 5-Methylaminouracil, 5-Methylaminocytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin, 6-Azathymin, Hypoxanthin, 7-Deazaadenin, 7-Deazaguanin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin,

Xanthin, 2,5-Dichlorpurin, 2,6-Dimethylaminopurin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaadenin, Thioguanin, 2-Fluoradenin und 8-Azaguanin umfassen.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens mit 1-(5-Deoxy-2,3-di-O-benzoyl-5-diphenoxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-benzoyloxyuracil erhielt man das entsprechende 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-hydroxyuracil.

#### Beispiel 37

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 36 mit den Produkten von Beispiel 23 und Behandlung der 5-Benzoyloxyhydroxyphosphinylmethyl-zwischenverbindungen mit 9N-wässrigem Ammoniumhydroxyd bei Zimmertemperatur über Nacht vor der Behandlung mit Crotales Adamanteus Gift erhielt man die entsprechenden 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluormethylcytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin, Hypoxanthin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin und Thioguanin umfassen.

#### Beispiel 38

1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 37 mit den Produkten von Beispiel 24 erhielt man die entsprechenden 1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Trifluormethyluracil, 5-Trifluormethylcytosin, 6-Azauracil, 6-Azacytosin, 6-Azathymin, Hypoxanthin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin, 6-Azaadenin und Thioguanin umfassen.

#### Beispiel 39

1-(3,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 37 mit den Produkten von Beispiel 26 erhielt man die entsprechenden 1-(3,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(3,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Joduracil, 5-Jodcytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Aminouracil, 5-Aminocytosin, 5-Methylaminouracil, 5-Methylaminocytosin, 5-Hydroxyuracil, Hypoxanthin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, 6-Mercaptopurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin und 2,6-Diaminopurin umfassen.

#### Beispiel 40

1-(2,3,5-Trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3,5-Trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen

Durch Wiederholung von Beispiel 36 mit den Produkten von Beispiel 27 erhält man die entsprechenden 1-(2,3,5-Trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(2,3,5-Trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Uracil, Cytosin, 5-Fluoruracil, Thymin und Adenin umfassen.

B e i s p i e l      41

1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil

Eine Lösung aus 450 mg 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-di-(äthylthio)-phosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil in 25 ccm 50-%igem wässrigem Äthanol wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur mit 1 ccm 4N-Natriumhydroxyd-lösung in 50-%igem wässrigem Äthanol behandelt. Dann wurde der pH-Wert der Lösung mit "Dowex 50" Kationenaustauscherharz in der Wasserstoffform auf 5 eingestellt und filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft und lieferte 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-äthylthiohydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil als Natriumsalz. Dieses wurde durch Ionenaustausch-Chromatographie auf einer Kolonne von "DEAE-Sephadex" unter Verwendung eines linearen Gradienten von Triäthylammoniumbicarbonat (0,005M bis 0,25M) gereinigt. Die entsprechenden UV-absorbierenden Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne eingedampft und ergaben das Triäthylammoniumsalz des Produktes. Die freie Säure erhält man, wenn man das obige Salz durch eine "Dowex 50" Kolonne in Wasserstoffform hindurchleitet.

Eine Lösung aus 406 mg des Produktes in 20 ccm Wasser wurde bei Zimmertemperatur mit einer Lösung aus 850 mg Jod in 10 ccm 50-%igem wässrigem Aceton behandelt. Nach 2 Stunden bei Zimmertemperatur wurde der pH-Wert auf 8,5 eingestellt und die Reaktionsmischung auf eine "DEAE-Sephadex"-Kolonne in der Bicarbonatform aufgebracht. Das Eluieren mit einem linearen Gradienten

(0,002M bis 0,2M) Triäthylammoniumbicarbonat und anschließendes Eindampfen der entsprechenden UV-absorbierenden Fraktionen ergab das Triäthylammoniumsalz von 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil.

B e i s p i e l      42

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil

500 mg 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dimorpholinophosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil wurden in 50 ccm 80-%iger Essigsäure gelöst und die Lösung 3 Stunden auf 100°C. erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und anschließendem wiederholtem gemeinsamen Abdampfen von Methanol aus dem Rückstand erhielt man 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil, das aus Äthanol umkristallisiert werden kann.

B e i s p i e l      43

Eine Mischung aus 1,76 g 9-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-diäthoxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-adenin und 1,8 g Natriumjodid in 10 ccm Dimethylformamid wurde 20 Stunden auf 150°C. erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurden 50 ccm Aceton zugefügt. Der erhaltene Niederschlag wurde gesammelt und mit einigen Teilen Aceton gewaschen, dann in Wasser gelöst und durch eine Kolonne geleitet, die die freie Säureform eines Ionenaustauscherharzes enthielt. Das so erhaltene saure Eluat wurde unter vermindertem Druck auf die Hälfte seines ursprünglichen Volumens konzentriert und dann 4 Stunden auf 100°C. erhitzt; so erhielt man eine wässrige Lösung von 9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-adenin. Zur Reinigung wurde der pH-Wert des Eluates mit wässriger Natriumhydroxydlösung auf 8,5 eingestellt und die erhaltene Mischung auf eine 4,0 x 40 cm Kolonne von Diäthylaminoäthylcellulose in der Bicarbonatform unter Verwendung eines linearen Gradienten (0,002-0,2M) Triäthylammoniumbicarbonat als Eluant chromatographiert;

009838/2245



So erhielt man das Triäthylammoniumsalz von 9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-adenin.

Eine wässrige Lösung der letztgenannten Verbindung wurde durch eine Kolonne eines Kationenaustauscherharzes in der Säureform geleitet, und der pH-Wert des Eluates wurde durch tropfenweise Zugabe von wässriger Natriumhydroxylösung auf 8,5 eingestellt. Dann wurde das Eluat auf ein Volumen von etwa 10 ccm konzentriert und zu 50 ccm Aceton zugegeben. So erhielt man das Natriumsalz von 9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-adenin als weißes Pulver.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit anderen Produkten von Beispiel 33 erhielt man die entsprechenden 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purinbasen, wie z.B. 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil oder die entsprechenden Triäthylammonium- oder Natriumsalze.

#### Beispiel 44

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purinbasen

Eine Lösung aus 350 mg 1-(5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil und 20 ccm 50-%iger Essigsäure wurde 2 Stunden auf 100°C. erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und man erhielt als Rückstand 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil, das gemäß Beispiel 43 in sein Natriumsalz umgewandelt wurde.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit anderen Produkten von Beispiel 36 und gegebenenfalls Reinigung des Produktes durch ein Ionenaustauscherverfahren erhielt man die entsprechenden 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyrimidinbasen und 9-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purinbasen, in welchen die Pyrimidin- und Purinbasen Cytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Joduracil, 5-Methylaminocytosin, 5-Azauracil, 6-Azacytosin, 6-Azathymin, Hypoxanthin, 7-Deazaadenin, 7-Deazaguanin, Adenin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Chlorpurin, Guanin, Xanthin, 2,6-Dichlorpurin, 2,6-Dimethylaminopurin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaadenin, Thioguanin, 8-Azaguanin und 2-Fluoradenin umfassen.

#### Beispiel 45

##### 5-Halogenuracilverbindungen

322 mg (1 Mol) 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil wurden in einer Mischung aus 8 ccm Dioxan und 2,0 ccm 0,5N-Salpetersäure gelöst und eine Lösung aus 240 mg (1,5 Millimol) Tetrachlorkohlenstoff (2 ccm) zugefügt. Nach 1 Stunde bei Zimmertemperatur wurde die Lösung unter Vakuum eingedampft und der Rückstand erneut gelöst und erneut mehrere Male mit Äthanol eingedampft. Der endgültige Rückstand wurde in einem Mindestvolumen Äthanol gelöst, und zur Ausfällung des 5-Brom-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracils wurde Äther zugefügt.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens unter Verwendung von Chlor anstelle von Brom und Durchführung der Reaktion für 15 Minuten bei 20°C. erhielt man das entsprechende 5-Chlor-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens unter Verwendung von Jod anstelle von Brom und Durchführung der Reaktion für 1 Stunde bei 100°C. erhielt man das entsprechende 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-

5-Joduracil.

Durch Wiederholung der obigen Reaktionen mit:

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-uracil

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-uracil

1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil

1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-uracil

1-(3,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil und

1-(2,3,5-Trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil

erhielt man die entsprechenden 5-Bromuracil-, 5-Chloruracil- und 5-Joduracilgruppen enthaltenden Verbindungen.

#### Beispiel 46

5-Halogencytosinverbindungen

Durch Wiederholung von Beispiel 45 mit:

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-cytosin

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-cytosin

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-cytosin

1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-cytosin

1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-cytosin

1-(3,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-cytosin und

1-(2,3,5-Trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-cytosin

erhielt man die entsprechenden, 5-Bromcytosin-, 5-Chlorcytosin- und 5-Jodcytosingruppen enthaltenden Verbindungen.

#### Beispiel 47

5-Methylaminouracil- und 5-Aminouracilverbindungen

0,4 g 5-Brom-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil (freie Säureform) und wasserfreies Methylamin wurden in einer Bombe aus rostfreiem Stahl 18 Stunden zusammen auf 80°C. erhitzt. Nach Abdampfen des

Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Chromatographie auf einer Kolonne von "DEAE-Sephadex" unter Verwendung eines linearen Gradienten (0-0,2M) Triäthylammoniumbicarbonat gereinigt. Nach dem Eindampfen der vereinigten das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen unter vermindertem Druck und Entfernung des restlichen Puffers durch wiederholtes Eindampfen mit Methanol wurde der Rückstand in Wasser, das überschüssiges Bariumacetat enthielt, gelöst, mit Bariumhydroxyd auf einen pH-Wert von 8,5 eingestellt und filtriert. Die Zugabe von 2 Vol. Äthanol zum Filtrat ergab das Bariumsalz von 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-5-methylaminouracil. Die Zugabe von 1 molaren Äquivalent Schwefelsäure zur Lösung des Produktes liefert eine Lösung der freien Säure.

Wurde im obigen Verfahren das wasserfreie Methylamin durch wasserfreien Ammoniak ersetzt, so erhielt man das entsprechende 5-Amino-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens mit

5-Brom-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-uracil

5-Brom-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-arabinofuranosyl)-  
uracil

5-Brom-1-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-  
uracil

5-Brom-1-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-  
uracil

5-Brom-1-(3,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-  
uracil und

5-Brom-1-(2,3,5-trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-  
uracil

erhielt man die entsprechenden 5-Methylaminouracil- und 5-Aminouracilgruppen enthaltenden Verbindungen.

009838/2245

Beispiel 48

5-Methylaminocytosin- und 5-Aminocytosinverbindungen

Durch Wiederholung von Beispiel 47 mit:

5-Brom-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-cytosin

5-Brom-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-cytosin

5-Brom-1-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-cytosin

5-Brom-1-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-cytosin

5-Brom-1-(3,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-cytosin und

5-Brom-1-(2,3,5-trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-cytosin

erhielt man die entsprechenden 5-Methylaminocytosin- und 5-Aminocytosingruppen enthaltenden Verbindungen.

Beispiel 49 6-Dimethylaminopurinverbindungen

Durch Wiederholung von Beispiel 47 mit Dimethylamin anstelle von Methylamin und mit:

6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin

6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-purin

6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-arabinofuranosyl)-purin

6-Chlor-9-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin und

6-Chlor-9-(3,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin

anstelle von 5-Brom-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphenylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil erhielt man die entsprechenden, eine 6-Dimethylaminopuringruppe enthaltenden Verbindungen.

Beispiel 50

2,6-Dimethylaminopurin- und 2,6-Diaminopurinverbindungen.

Durch Wiederholung von Beispiel 47 mit:

2,6-Dichlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin

2,6-Dichlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-purin

2,6-Dichlor-9-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-

009838 / 2245

purin und

2,6-Dichlor-9-(3,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purin  
erhält man die entsprechenden, 2,6-Dimethylaminopurin- und 2,6-Diaminopurin-  
gruppen enthaltenden Verbindungen.

### Beispiel 51

#### 5-Hydroxyuracilverbindungen

Gesättigtes Bromwasser wurde zu einer wässrigen Lösung des Dinatriumsalzes  
von 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil (1 Milli-  
mol) in 10 ccm Wasser eingetropft, bis die blaß gelbe Farbe bestehen blieb.  
Diese Farbe wurde durch Belüftung entfernt, es wurden 5 ccm Pyridin zuge-  
geben und die Lösung 3 Stunden auf 100°C. gehalten. Dann wurde das Lösungs-  
mittel unter Vakuum entfernt und die wässrige Lösung des Rückstandes in Wasser  
(10 ccm mit Bariumhydroxyd auf einen pH-Wert von 7,5 eingestellt. Es wurde  
eine Lösung von 2M-Bariumacetat (1 ccm) zugefügt, ein wenig Niederschlag wurde  
abzentrifugiert, dann führte die Zugabe von 20 ccm Äthanol zur Ausfällung des  
Bariumsalzes von 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-  
5-Hydroxyuracil. Nach mehrmaligem Waschen mit 60-%igem Äthanol wurde das Pro-  
dukt unter Vakuum getrocknet.

Als Alternativverfahren wurde 5-Brom-1-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-  
 $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil mit wässrigem Natriumbicarbonat bei 100°C. unter  
Stickstoff 7 Stunden hydrolysiert und ergab 1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinyl-  
methyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5-hydroxyuracil.

Durch Wiedernolung des ersten Verfahrens mit:

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-uracil

1-(5-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-uracil

1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracil

1-(2,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-uracil  
1-(3,5-Dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil und  
1-(2,3,5-Trideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-uracil  
oder nach dem Alternativverfahren mit den 5-Bromuracilprodukten von Beispiel  
15 erhielt man die entsprechenden, eine 5-Hydroxyuracilgruppe enthaltenden  
Verbindungen.

Beispiel 52

6-Mercaptopurinverbindungen

Durch Wiederholung von Beispiel 17 mit:

6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin  
6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-purin  
6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-arabinofuranosyl)-purin  
6-Chlor-9-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin und  
6-Chlor-9-(3,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin  
und durch Reinigung der Produkte durch Ionenaustauscherchromatographie anstelle  
der Kieselsäurechromatographie erhielt man die entsprechenden Verbindungen  
mit 6-Mercaptopuringruppen.

Beispiel 53

6-Methylmercaptopurinverbindungen

Durch Wiederholung von Beispiel 18 mit:

6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin  
6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-xylofuranosyl)-purin  
6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-arabinofuranosyl)-purin  
6-Chlor-9-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin  
und  
6-Chlor-9-(3,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl-β-D-ribofuranosyl)-purin  
nach Reinigung der Produkte durch Ionenaustauscherchromatographie anstelle  
von Kieselsäurechromatographie erhielt man die entsprechenden Verbindungen

Mit 6-Methylmercaptopuringruppen.

Beispiel 54

6-Hydroxylaminopurinverbindungen

0,4 g 6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purin wurden in Äthanol, das überschüssiges Hydroxylamin enthielt, gelöst, und 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und durch Ionenaustauscherchromatographie auf einer Kolonne von "D&AE Sephadex" in der Bicarbonatform und Eluieren mit einem Gradienten von Triäthylammoniumbicarbonat gereinigt. Die entsprechenden UV-absorbierenden Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde erneut mehrere Male mit Methanol eingedampft und ergab das Triäthylammoniumsalz von 9-(4-Deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-hydroxylaminopurin. Die freie Säure wird erhalten, wenn man diese Salz durch eine "Dowex 50" Kolonne in Wasserstoffform leitet.

Durch Wiederholung dieses Verfahrens mit:

6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-purin

6-Chlor-9-(5-deoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-purin

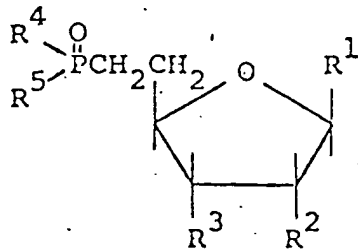
6-Chlor-9-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purin  
und

6-Chlor-9-(2,5-dideoxy-5-dihydroxyphosphinylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-purin  
erhielt man die entsprechenden Verbindungen mit einer 6-Hydroxylaminopurin-  
gruppe.

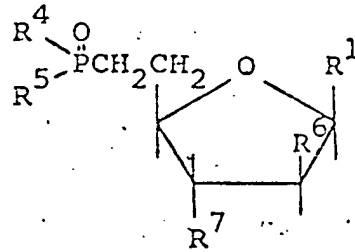


Patentansprüche

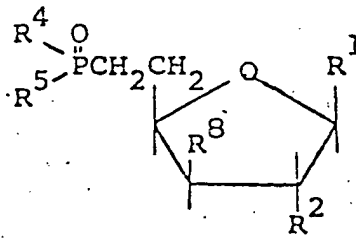
Verbindungen der Formeln



(I)



(II)





(III)

in welchen

$R^1$  für eine Pyrimidin- oder Purinbase und die üblichen hydrolysierbaren Acyl-derivate derselben steht;

$R^2$  und  $R^3$  bedeuten jeweils Wasserstoff, Hydroxy oder übliche hydrolysierbare Ester desselben;

$R^2$  und  $R^3$  zusammen sind eine Acetal- oder Ketalgruppe;

$R^4$  und  $R^5$  bedeuten jeweils  $-OM$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N$  ,  $-N$   oder

$-NR^{11}R^{12}$ , wobei M für Wasserstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation steht,  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils niedrig Alkyl, niedrig Alkenylmethyl, Aryl oder substituiertes Aryl bedeuten und  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils für niedrig Alkyl stehen; und

009838/2245

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Hydroxy oder übliche hydrolysierbare Ester desselben bedeuten.

- 2.- Verbindungen nach Anspruch 1, Formel I.
- 3.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Cytosin-1-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 4.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Uracil-1-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 5.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Thymin-1-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 6.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Adenin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 7.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Guanin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 8.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Cytosin-1-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.
- 9.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Uracil-1-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.
- 10.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Thymin-1-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.
- 11.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Adenin-9-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.
- 12.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Guanin-9-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.

13.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Guanin-9-yl steht,  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten und  $R^4$  und  $R^5$  jeweils für -OM stehen.

14.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Hypoxanthin-9-yl steht,  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten und  $R^4$  und  $R^5$  jeweils für -OM stehen.

15.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für 6-Mercaptopurin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.

16.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für 6-Methylmercaptapurin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.

17.- Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Thio-guanin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.

18.- Verbindungen nach Anspruch 2, Formel II.

19.- Verbindungen nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl und 5-Methylaminocytosin-1-yl nicht mitumfaßt.

20.- Verbindungen nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Cytosin-1-yl steht und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Hydroxy bedeuten.

21.- Verbindungen nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Adenin-9-yl steht und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Hydroxy bedeuten.

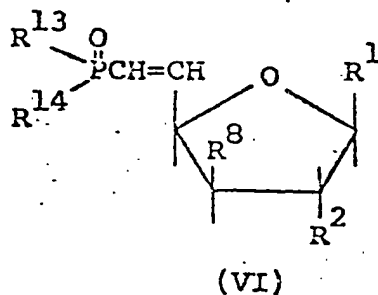
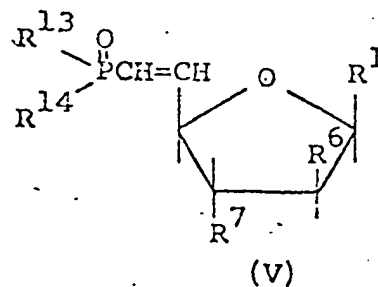
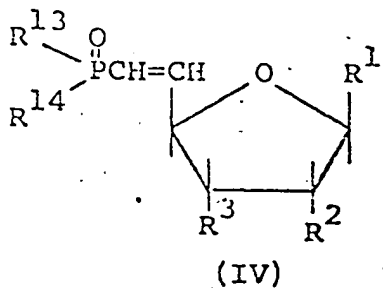
22.- Verbindungen nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für 6-Mercaptopurin-9-yl steht und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Hydroxy bedeuten.

23.- Verbindungen nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für 6-Methylmercaptapurin-9-yl steht und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Hydroxy bedeuten.

24.- Verbindungen nach Anspruch 1, Formel III.

009838/2245

25.- Verbindungen der folgenden Formeln:



in welchen

$R^1$  für eine Pyrimidin- oder Purinbase und die üblichen hydrolysierbaren Acylderivate derselben steht;

$R^2$  und  $R^3$  bedeuten jeweils Wasserstoff, Hydroxy oder übliche hydrolysierbare Ester desselben;

$R^2$  und  $R^3$  zusammen stehen für eine Acetal- oder Ketalgruppe;

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  stehen jeweils für Hydroxy oder übliche hydrolysierbare Ester desselben;

$R^{13}$  und  $R^{14}$  stehen jeweils für  $-CM$ ,  $-CR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N$  (in a six-membered ring),  $-N$  (in a six-membered ring with an oxygen atom) oder  $-NR^{11}R^{12}$ , wobei M für Wasserstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation steht,  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils niedrig Alkyl, niedrig Alkenylmethyl, Aryl oder substituiertes Aryl bedeuten und  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils für niedrig Alkyl

009838/2245

stehen und nur einer der Substituenten  $R^{13}$  und  $R^{14}$  -OM bedeuten kann.

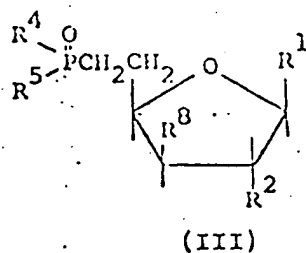
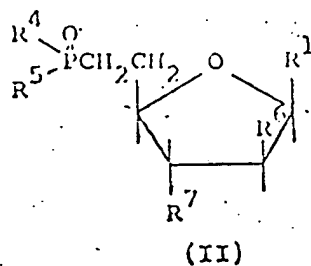
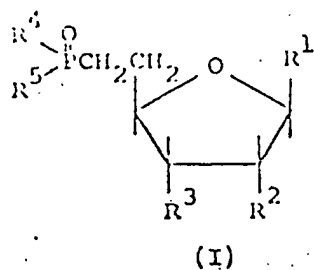
26.- Verbindungen nach Anspruch 25, Formel IV.

27.- Verbindungen nach Anspruch 25, Formel V.

28.- Verbindungen nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methylaminouracil-1-yl und 5-Methylaminocytosin-1-yl nicht umfaßt.

29.- Verbindungen nach Anspruch 25, Formel VI.

50.- Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln:

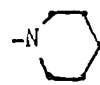



in welchen

$R^1$  für eine Pyrimidin- oder Purinbase und die üblichen hydrolysierbaren Acylderivate derselben steht;

$R^2$  und  $R^3$  jeweils für Wasserstoff, Hydroxy oder übliche hydrolysierbare Ester desselben stehen;

$R^2$  und  $R^3$  zusammen eine Acetal- oder Ketalgruppe bedeuten;

$R^4$  und  $R^5$  jeweils  $-CM$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N$  ,  $-N$   oder  $-NR^{11}R^{12}$

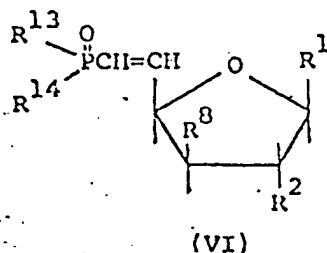
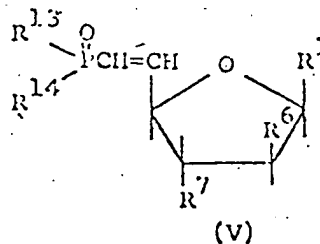
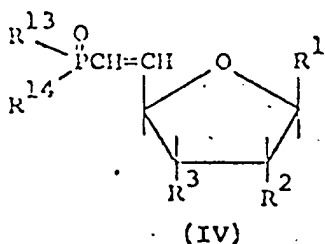
bedeuten, wobei  $M$  für Wasserstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation steht,  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils niedrig Alkyl, niedrig Alkenylmethyl, Aryl oder substituiertes Aryl bedeuten und  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils für niedrig Alkyl stehen; und

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Hydroxy oder übliche hydrolysierbare Ester desselben bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß man

(1) die 5',6'-Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung einer entsprechenden,

zweckmäßig geschützten Verbindung der Formeln



in welchen  $R^1$  für eine Pyrimidinbase oder Purinbase oder die üblichen hydrolysierbaren Acylderivate derselben steht;

$R^2$  und  $R^3$  jeweils Wasserstoff, Hydroxy oder übliche hydrolysierbare Ester desselben bedeuten;

$R^2$  und  $R^3$  zusammen für eine Acetal- oder Ketalgruppe stehen;

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils für Hydroxy oder übliche hydrolysierbare Ester desselben stehen;

$R^{13}$  und  $R^{14}$  jeweils für  $-OM$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N$  (in a six-membered ring),  $-N$  (in a six-membered ring with an oxygen atom) oder  $-NR^{11}R^{12}$

stehen, wobei M Wasserstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation bedeutet,

$R^9$  und  $R^{10}$  jeweils für niedrig Alkyl, niedrig Alkenylmethyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen und  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils niedrig Alkyl bedeuten und nur einer der Substituenten  $R^{13}$  und  $R^{14}$  für  $-OM$  stehen kann,

sättigt

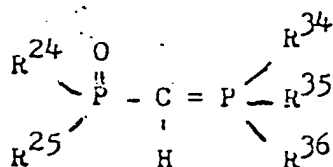
(2) und gegebenenfalls oder erforderlichenfalls

(a) irgendwelche  $R^4$  oder  $R^5$  Gruppen umestert;

(b) irgendwelche  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  schützende Gruppen entfernt;

- (c) irgendwelche Gruppen  $R^4$  oder  $R^5$  (mit einer anderen Bedeutung als Hydroxy) in eine Hydroxygruppe umwandelt;
- (d) irgendwelche  $R^4$  oder  $R^5$  Hydroxygruppen verestert; oder
- (e) ein Salz einer  $R^4$  oder  $R^5$  Hydroxygruppe bildet.

31.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formeln IV, V und VI hergestellt werden durch Umsetzung des entsprechenden, zweckmäßig geschützten Nukleosid-5'-aldehyds mit einem phosphorylierten Phosphoniumylid der Formel



(XVI)

in welcher  $R^{24}$  und  $R^{25}$  jeweils für  $-OR^9$ ,  $-SR^{10}$ , Morpholino, Piperidino oder  $-NR^{11}R^{12}$  stehen, wobei  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils niedrig Alkyl, niedrig Alkenylmethyl, Aryl oder substituiertes Aryl bedeuten und  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils niedrig Alkyl bedeuten; und  $R^{34}$ ,  $R^{35}$  und  $R^{36}$  jeweils für niedrig Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl oder oder  $R^{34}$ ,  $R^{35}$  und  $R^{36}$  zusammen N-Piperidyl, N-Morpholinyl, Dimethylamino oder Cyclohexyl bedeuten.

32.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Cytosin-1-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.

33.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Uracil-1-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.

34.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Thymin-1-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.

35.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Adenin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.

009838/2245



- 36.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Guanin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 37.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Cytosin-1-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.
- 38.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Uracil-1-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.
- 39.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Thymin-1-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.
- 40.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Adenin-9-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.
- 41.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Guanin-9-yl steht,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  Hydroxy bedeutet.
- 42.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Guanin-9-yl steht,  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten und  $R^4$  und  $R^5$  jeweils für -OM stehen.
- 43.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Hypoxanthin-9-yl steht,  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten und  $R^4$  und  $R^5$  jeweils für -OM stehen.
- 44.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für 6-Mercaptopurin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 45.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für 6-Methylmercaptapurin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 46.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Thio-guanin-9-yl steht und  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Hydroxy bedeuten.

- 47.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  5-Aminouracil-1-yl, 5-Aminocytosin-1-yl, 5-Methyl-aminouracil-1-yl und 5-Methylaminocytosin-1-yl nicht umfaßt.
- 48.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Cytosin-1-yl steht und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 49.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für Adenin-9-yl steht und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 50.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für 6-Mercaptopurin-9-yl steht und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Hydroxy bedeuten.
- 51.- Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für 6-Methylmercaptapurin-9-yl steht und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Hydroxy bedeuten.

Der Patentanwalt:

